CANCEROLOGIE

SUB REDACȚIA

I. CHIRICUȚĂ

VOL. II CANCEROLOGIE CLINICĂ

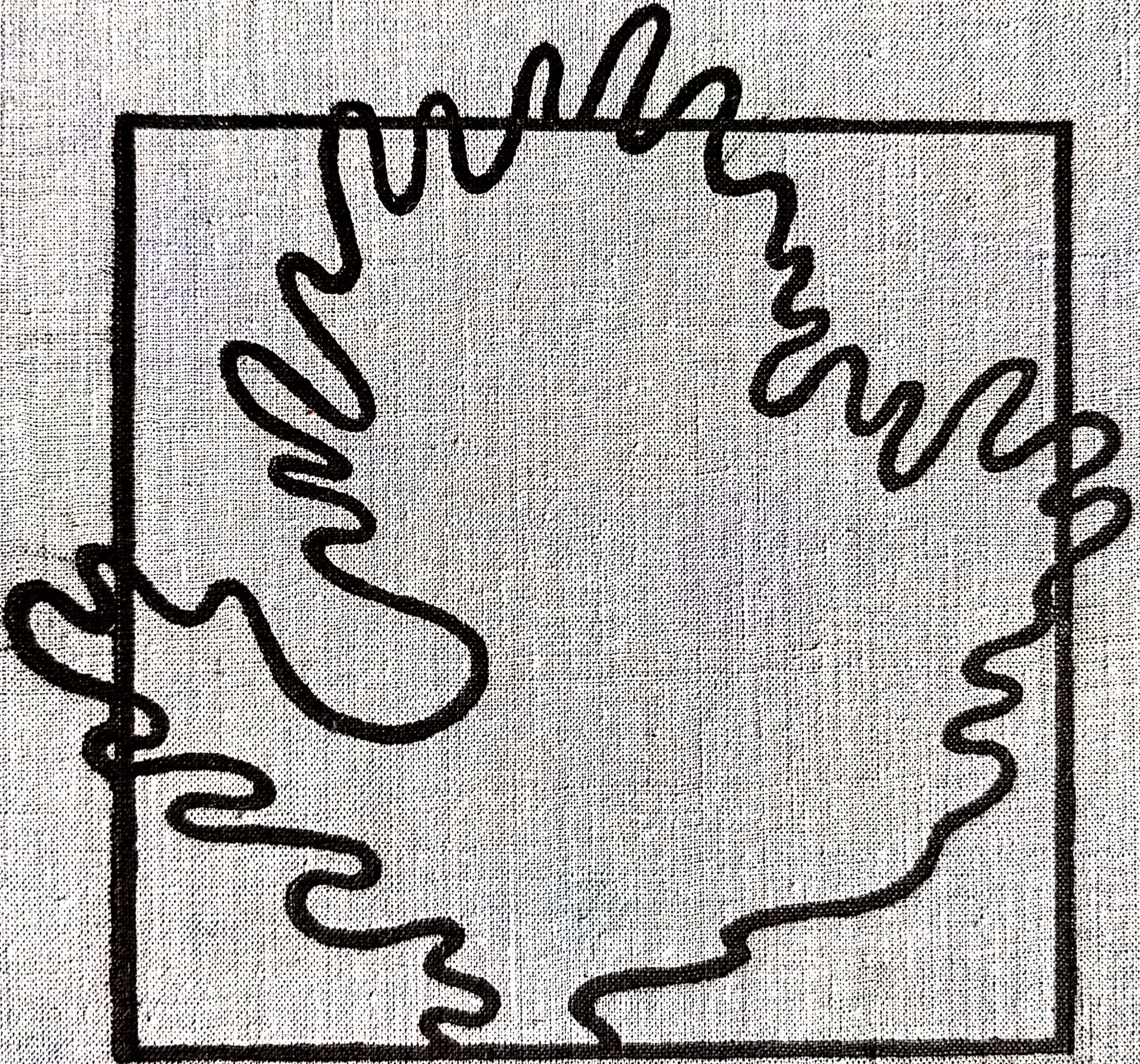
EDITURA MEDICALĂ

CANCEROLOGIE

SUB REDACȚIA

I. CHIRICUȚĂ

VOL. II CANCEROLOGIE CLINICĂ



editura medicală

Scanned with OKEN Scanner

Sub redacția
PROF. DR. DOC.
I. CHIRICUȚĂ

CANCEROLOGIE

Vol. 2 CANCEROLOGIE CLINICĂ

Colaboratori:

DR. DORIS BUCUR-PELAU; DR. VALENTIN CERNEA; PROF. DR. DOC. ION CHIRICUȚĂ; DR. MONICA CRIȘAN; DR. CONSTANTIN DAICOVICIU; DR. GREGORIU GHERMAN; DR. NICOLAE GHILEZAN; DR. ILEANA HICA; DR. ȘTEFAN HICA; DR. PAVEL LAZAROV; DR. LUCIAN LAZĂR; DR. VIRGIL MÂRZA; DR. SERGIU MUNTEANU; DR. ING. IANCU MUSTEA; DR. VIORICA NAGY; DR. ION OPRIȘ; DR. CORNELIA PAPILIAN-TODORUȚIU; DR. VASILE POPIȚĂ; DR. MIRCEA RIȘCĂ; DR. RODICA RIȘCĂ; DR. LIVIU ROMAN; DR. ȘTEFANIA ROMAN

Scanned with OKEN Scanner

Dedic această lucrare celor ce au pus bazele oncologiei românești, începînd cu Iuliu Moldovan, A. Babeș, I. Jovin, A. Jianu, C. Stanca ș.a. și terminînd cu maeștrii mei Prof. dr. Iacob Iacobovici și Prof. dr. Octav Costăchel.

Prefață

Tratatul de Cancerologie pe care-l avem în redactare este conceput să cuprindă mai multe volume. Prezentăm acum volumul II, unde sînt expuse problemele de bază ale metodelor terapeutice, atît de diversificate în ultimii ani. Am acordat de aceea o atenție deosebită chimioterapiei și imunoterapiei. Dacă în imunoterapie rezultatele clinice nu sînt încă la înălțimea experimentelor de laborator, în chimioterapia cancerelor asistăm la o adevărată revoluție și explozie în sinteza a noi substanțe chimice eficiente (antraciclinele, cisplatinul etc.), putînd vorbi uneori chiar de vindecări în cancere care cu 15 ani în urmă erau ucigătoare 100%.

Desigur că cititorul va acorda bunăvoința necesară, deoarece între redactarea unei asemenea lucrări și apariția tipăriturii trece cam un an, interval în care putem asista la descoperiri foarte importante.

O lucrare atît de bogată în date nu poate fi scrisă decît în colective mari. Am satisfacția că în cei 30 de ani de cînd conduc Institutul Oncologic din Cluj mi-am format colaboratori valoroși, fără ajutorul cărora lucrarea de față nu putea să apară. Am jucat rolul dirijorului de orchestră, farmecul ariilor interpretate apațininđ orchestrei.

S-ar putea obiecta că nu expunem experiența personală în localizările tratate în volum. Experiența noastră personală este foarte însemnată (40 de ani de trăire oncologică intensă) și filtrată printr-un aspru aparat critic, așa cum ne-au învățat maeștrii noștri, ai valoroasei medicine și oncologii românești.

Am preferat să inventariem ideile și să le ierarhizăm sub aspectul valorii lor, analizînd experiența uriașelor centre de specialitate din străinătate, să le confruntăm cu experiența noastră românească și să elaborăm o lucrare de sinteză valabilă pentru orice literatură medicală, de pe orice meridian geografic, fără să renunțăm la specificul nostru.

Institutul oncologic din Cluj-Napoca, conceput de Consiliul Dirigent al Transilvaniei în 1919 să fie înființat la Cluj după marea Unire, nu a putut să ia ființă, modest la început, decît în 1929. Abia în 1958 s-a pus problema unui nou și modern institut, care a fost realizat în 1960. În noua formă, acest institut s-a impus prin realizările sale și este suficient să amintesc marea Enciclopedie Oncologică în 18

volume apărute pînă în prezent (fiecare volum fiind de fapt o monografie), tipărite de acest institut cu ajutorul județelor din Transilvania și difuzate medicilor din rețea (primele 10 volume au fost difuzate gratuit, ca material de educare a medicilor în noul spirit oncologic). Majoritatea volumelor au fost redactate de membrii Institutului; am apelat și la prestigioase personalități ale medicinii românești în problemele în care am considerat că nu posedăm suficientă experiență.

Toți membrii Institutului din Cluj au luat parte la apariția și a altor tratate originale (Chirurgia Ginecologică în două volume sub redacția Prof. P. Sîrbu; Tratatul de mamografie de dr. Maria Bucur; Cobaltoterapia de dr. N. Ghilezan; Tratatul de radiodiagnostic în două volume de dr. A. Ordeanu; Îndreptarul de radioterapie în două volume redactat în colectiv cu toți profesorii de radiologie; volumul de Citologie vaginală redactat de dr. Natalia Galatâr).

Un capitol cu totul original este format de expunerea experienței Institutului din Cluj-Napoca în tratamentul radionecrozelor. Aceste leziuni nevindecabile ce creeau adevărate infirmități s-au transformat în leziuni vindecabile, prin metodele epiploonoplastiei, propuse de Chiricuță cu începere din anul 1956 și care s-au diversificat atît de mult încît se poate vorbi de crearea unui nou domeniu al chirurgiei plastice. Metoda se bucură de aprecierile unanime ale chirurgilor plasticieni din toate țările, încît a făcut obiectul unor tratate de chirurgie plastică, editate în ultimii ani: Kiricuță, Use of omentum in plastic surgery, Pergamon Press, Oxford, Editura Medicală București, 1980, I. Jackson — Recent Advances in Plastic Surgery, Ed. Churchill-Livingstone — Londra, 1981; D. Liebermann-Meffert; H. White — The Greater Omentum Springer — Berlin, 1983; Hollender, F. Bur: Chirurgie du grand épiploon — Ed. Masson, 1985; ca și lucrările Simpozionului internațional asupra chirurgiei marelui epiploon ținut la Universitatea din Heidelberg, 5—9 mai 1988.

Am considerat că este de datoria acestui institut cu asemenea tradiții, primul înființat în România, și printre primele din Europa, să-și asume și responsabilitatea redactării acestui tratat de Cancerologie sub o conducere unitară

Prof. Dr. ION CHIRICUȚĂ

Cuprins

Prefață 3

I. **MEDICUL ÎN FAȚA BOLNAVULUI CANCEROS** — *prof. dr. I. Chiricuță, dr. Sergiu Munteanu* 7

1. Etapa diagnostică 8
2. Etapa deciziei terapeutice 17
3. Etapa terapeutică 21
4. Dispensarizarea 28

II. **PRINCIPIILE METODELOR TERAPEUTICE ACTUALE ÎN CANCER** 31

1. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI — *prof. dr. Ion Chiricuță; dr. Mircea Rișcă* 31
2. RADIOTERAPIA CANCERULUI — *dr. Nicolae Ghilezan* 44
3. CHIMIOTERAPIA TUMORILOR MALIGNE 92
   - 3.1. Introducere în chimioterapia anticanceroasă și fixarea „cadrului de discutare" a problemei. Punctul de vedere al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) — *prof. dr. Ion Chiricuță; dr. Doris Bucur* 92
   - 3.2. Principiile tratamentului cu citostatice — *prof. dr. Ion Chiricuță; dr. Doris Bucur* 108
   - 3.3. Noțiuni privind aplicarea practică a tratamentului cu citostatice — *prof. dr. Ion Chiricuță; dr. Doris Bucur-Pelau* 143
   - 3.4. Chimioterapia adjuvantă — *prof. dr. Ion Chiricuță și dr. Ion Opriș* . . . 157
   - 3.5. Complicațiile chimioterapiei citostatice — *prof. dr. I. Chiricuță; dr. Virgil Mârza* 176
   - 3.6. Chimioterapia revărsatelor seroase (pleurale și peritoneale) de origine canceroasă — *prof. dr. I. Chiricuță; dr. Pavel Lazarov* 204
   - *Addendum* la capitolul „Chimioterapia tumorilor maligne" . . . .
   - 3.7. Rezistența la medicamentele citostatice — *dr. Rodica Rișcă* 213
   - 3.8. Elemente de farmacologie clinică a citostaticelor uzuale — *dr. Constantin Daicoviciu* 228
   - 3.9. Lista principalelor citostatice uzuale — *dr. Doris Bucur* 244
   - 3.10. Scheme de polichimioterapie — *dr. Doris Bucur* . . . .
4. TRATAMENTUL HORMONAL ÎN CANCER — *prof. dr. Ion Chiricuță; dr. Sergiu Munteanu* 260
5. RECEPTORII HORMONALI ÎN CANCER — *prof. dr. Ion Chiricuță; dr. Sergiu Munteanu* 287
6. ASOCIAȚII TERAPEUTICE. MODALITĂȚI, INDICAȚII, REZULTATE — *prof. dr. Ion Chiricuță; dr. Nicolae Ghilezan* 318
7. IMUNOTERAPIE IN CANCER — *dr. Monica Crișan* 352
8. IMUNOTERAPIE ACTIVĂ NESPECIFICĂ CU POLIDIN ÎN BOALA CANCEROASĂ (DATE EXPERIMENTALE ȘI CLINICE) — *prof. dr. Ion Chiricuță; dr. Cornelia Papilian-Todoruțiu; dr. Monica Crișan* 448
9. TRATAMENTUL DURERII ÎN CANCER — *prof. dr. Ion Chiricuță; dr. Ileana Hica* 485
10. TERAPIA INTENSIVĂ ȘI PARTICULARITĂȚI DE ANESTEZIE LA BOLNAVUL CANCEROS — *dr. Liviu Roman; dr. Ștefania Roman* 556
11. ASISTENȚA PSIHOLOGICĂ A BOLNAVULUI CANCEROS — *prof. dr. Ion Chiricuță* 587
12. TRATAMENTUL TUMORILOR CANCEROASE PRIN HIPERTERMIE — *dr. ing. Iancu Mustea* 598

Scanned with OKEN Scanner

III. **CLINICA PARANEOPLAZIILOR** — *dr. Gregoriu Gherman* 631
IV. **MELANOMUL MALIGN** — *prof. dr. Ion Chiricuță; dr. Lucian Lazăr* 643
1. EPIDEMIOLOGIE ȘI ETIOLOGIE 645
2. BIOLOGIA ȘI ISTORIA NATURALĂ A M.M. 647
3. PROBLEME DE HISTOLOGIE 649
4. FORME ANATOMO CLINICE 651
5. DIAGNOSTIC 656
6. STADIALITATE 658
7. TRATAMENT 661
8. PROGNOSTIC 676
V. **TRATAMENTUL METASTAZELOR DIN TUMOAREA PRIMARĂ NECUNOSCUTĂ** — *prof. dr. Ion Chiricuță* 689
1. DATE STATISTICE, ETIO-PATOGENETICE ȘI CLINICE PRIVIND METASTAZELE CU PUNCT DE PLECARE NECUNOSCUT 689
2. TRATAMENTUL METASTAZELOR GANGLIONARE CERVICALE 693
3. TRATAMENTUL METASTAZELOR GANGLIONARE AXILARE 697
4. TRATAMENTUL METASTAZELOR PULMONARE 698
5. TRATAMENTUL METASTAZELOR HEPATICE 701
6. TRATAMENTUL METASTAZELOR CEREBRALE 704
7. TRATAMENTUL METASTAZELOR OSOASE 706
VI. **SARCOAMELE DE PĂRȚI MOI** — *prof. dr. Ion Chiricuță; dr. Valentin Cernea* 711
1. EPIDEMIOLOGIE 712
2. ETIOLOGIE 713
3. CLASIFICAREA HISTOPATOLOGICĂ 714
4. PREZENTAREA CLINICĂ A SARCOAMELOR DE PĂRȚI MOI 718
5. ISTORIA NATURALĂ A SPM — CĂI DE EXTINDERE 722
6. DIAGNOSTICUL SARCOAMELOR DE PĂRȚI MOI 724
7. STADIALIZAREA SARCOAMELOR DE PĂRȚI MOI 726
8. TRATAMENTUL SARCOAMELOR DE PĂRȚI MOI 727
9. CHIMIOTERAPIA SARCOAMELOR DE PĂRȚI MOI 736
10. TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL METASTAZELOR PULMONARE . .
11. REZULTATE ȘI PROGNOSTIC 739
12. SARCOAMELE RETROPERITONEALE 740
13. RABDOMIOSARCOMUL 742
14. CONCLUZII 746
VII. **SARCOMUL OSOS** — *prof. dr. Ion Chiricuță; dr. Ștefan Hica; dr. Viorica Nagy; dr. Vasile Popiță* 749
1. EPIDEMIOLOGIE 752
2. ETIOPATOGENIE ȘI ISTORIE NATURALĂ 753
3. ANATOMIE PATOLOGICĂ 757
4. DIAGNOSTIC 761
5. FORME CLINICE 767
6. STADIALIZARE 774
7. TRATAMENT 775
8. FACTORI DE PROGNOSTIC 790
VIII. **RADIONECROZELE** (etiopatogenie și tratament) — *prof. dr. Ion Chiricuță* . . 797
1. CONDIȚII PENTRU REUȘITA METODEI EPIPLOONOPLASTIEI . . 805
2. TEHNICI OPERATORII DE MOBILIZARE ȘI ALUNGIRE A EPIPLOONULUI 807
3. REZULTATELE EPIPLOONOPLASTIEI ȘI GREFĂRII CUTANATE A EPIPLOONULUI ÎN TRATAMENTUL RADIONECROZELOR CUTANATE TORACICE SAU ALTOR LOCALIZĂRI 816
IX. **INDEX ALFABETIC** 829

1.

MEDICUL ÎN FAŢA BOLNAVULUI CANCEROS

I. CHIRICUŢĂ, S. MUNTEANU

1. **Etapa diagnostică** — 8
   1.1. Participarea medicului de medicină generală la procesul de diagnostic — 9
      1.1.1. Cunoaşterea populaţiei de risc oncologic — 10
      1.1.2. Vigilenţa oncologică — 10
      1.1.3. Identificarea micilor semne de debut — 11
      1.1.4. Cunoaşterea semnelor legate de localizare — 11
      1.1.5. Activitatea profilactică — 13
   1.2. Participarea medicului de specialitate la procesul de diagnostic — 13
      1.2.1. Dirijarea corectă a bolnavului suspect de neoplazie — 13
      1.2.2. Acurateţea crescută a procesului de diagnostic — 14
      1.2.3. Folosirea optimală a mijloacelor de investigaţie; valoarea biopsiei şi interpretării histopatologice
      1.2.4. Cunoaşterea şi interpretarea markerilor neoplazici — 15
2. **Etapa deciziei terapeutice** — 17
3. **Eapa terapeutică** — 21
   3.1. Locul şi limitele tratamentului chirurgical — 21
      3.1.1. Exagerarea „intervenţionismului" chirurgical — 22
      3.1.2. Intervenţiile „limitate", minimale, insuficiente — 22
      3.1.3. Momentul optim chirurgical în oncologie — 23
      3.1.4. Locul tratamentului adjuvant — 24
      3.1.5. Înţelegerea actuală a noţiunii de „chirurgie oncologică" — 25
   3.2. Locul şi limitele radioterapiei — 25
   3.3. Locul şi limitele chimioterapiei — 25
   3.4. Noţiunile de tactică şi strategie terapeutică — 26
4. **Eapa postterapeutică. Dispensarizarea** — 28
   4.1. Sistem organizat de control postterapeutic — 29
   4.2. Pericolul „abandonării" bolnavului neoplazic — 30
   4.3. Aspecte psihologice ale controlului postterapeutic — 30

Relaţia complexă dintre medic şi bolnavul canceros are implicaţii adînci de ordin medical, psihologic, deontologic şi social şi se constituie printr-un proces îndelungat, în etape succesive, începînd cu diagnosticul,

Scanned with OKEN Scanner

continuînd cu indicația terapeutică, apoi cu tratamentul propriu-zis și sfîrșind cu urmărirea postterapeutică. Fiecare din aceste etape ridică pentru medic probleme extrem de dificile.

Vom scoate în evidență capcanele, ezitările și greșelile întîlnite în aceste etape succesive și care pot fi urmate de eșecuri grave.

1.

Etapa diagnostică

Se apreciază că 1/3 din cauzele întîrzierii diagnosticului în cancer se datoresc medicului, și cîte 1/3 neglijenței bolnavului și caracterului insidios, uneori asimptomatic, al bolii.

Medicul greșește de obicei prin cunoașterea deficitară a bolii canceroase, a biologiei ei, a evoluției naturale și simptomelor de debut, pentru că *la nivelul acestor cunoștințe se dă bătălia* pentru diagnosticul precoce. Este necesar ca medicul, în orice loc și-ar desfășura activitatea, să cîștige o anumită optică oncologică, ce îl va ajuta să descopere boala în faze incipiente, să învețe *cum* să raționeze pentru ca bolnavul să beneficieze la maximum de tratamentele cunoscute.

Această optică oncologică ar trebui să se clădească cu grijă, încă de pe băncile facultății. Este îndeobște cunoscut faptul că în anii de studiu, tînărul medicinist vede abia 2—3 cazuri de bolnavi neoplazici, în cadrul fiecărei specialități, cazuri adesea avansate. Ei nu participă la întreaga frămîntare pentru un diagnostic cît mai precoce și nu găsesc de multe ori nici în cursuri și manuale material informativ cît mai potrivit în legătură cu problematica complexă a diagnosticului precoce.

Aceste neajunsuri s-ar putea înlătura prin înființarea disciplinei de oncologie în Facultățile de Medicină, care să aibă ca obiectiv formarea acelei optici oncologice noi, care să permită medicului abordarea cît mai corectă a bolnavului canceros.

Studentul ar cîștiga mai mult dacă ar face un stagiu de clinică oncologică (în institute, secții de oncologie) unde poate vedea cancerul în complexitatea lui.

Este necesar ca și după terminarea studiilor, medicii de diferite specialități să-și lărgească cunoștințele prin stagii periodice în Institutele oncologice. Este de asemenea necesar să li se pună la dispoziție materiale documentare la zi (reviste, tratate de specialitate)*, ținînd cont de explozia informativă în domeniul bolii canceroase.

---

* În acest scop Institutul Oncologic Cluj-Napoca a inițiat, începînd din 1966, publicarea colecției „Enciclopedia Oncologică" din care au apărut pînă în prezent 18 volume, axate pe principalele probleme ale oncologiei sau unele localizări neoplazice, spre exemplu: cancerul colului uterin, cancerul mamar, chimioterapia cancerului, cancerul sferei ORL, cancerul și mediul ambiant, oncologia comparată, cancerul sistemului nervos central, cancerul — radiodiagnostic, hemopatiile maligne, cancerul gastric etc.

Cu alte cuvinte, este imperios necesar ca în educația medicului să se revizuiască vechea concepție despre cancer, să se acorde o atenție sporită problemelor de epidemiologie, de istorie naturală, mai general, de biologia bolii canceroase, dar mai ales trebuie modificată fundamental întreaga concepție și metodologie diagnostică și terapeutică. Din tratatele de specialitate trebuie să rezulte cu pregnanță că:

— succesul terapeutic în cancer este condiționat de un diagnostic precoce;

— în numeroase localizări neoplazice acest diagnostic precoce este posibil;

— simptomele de debut sînt necaracteristice, de mică intensitate; ele nu se impun, ci trebuie căutate cu multă răbdare și competență (ne referim la sindroamele premonitorii, totdeauna prezente dacă știm să le căutăm);

— în multe situații, cancerul nu se dezvoltă ca atare, direct pe organul sănătos, ci pe fondul unei stări morbide premergătoare (precancere), cu evoluție îndelungată, al căror diagnostic și tratament permit o veritabilă profilaxie primară;

— diagnosticul precoce al stărilor precanceroase și al cancerului întîmpină, din motivele arătate, numeroase dificultăți obiective. Un diagnostic infirmat de cancer, într-un caz de suspiciune, impune o dispensarizare activă, reluarea investigațiilor după o perioadă de timp; abandonarea insistenței diagnostice constituie în asemenea situații o gravă eroare;

— în procesul de diagnostic există pentru fiecare localizare neoplazică o anumită metodologie, o ierarhizare a mijloacelor de investigație și a competențelor care trebuie bine cunoscută și riguros respectată. Citām ca exemplu tipic cancerul mamar: suspiciunea de cancer este ridicată în peste 80% din cazuri de bolnava însăși, care își palpează un nodul mamar; prima confirmare a suspiciunii aparține de obicei medicului de medicină generală; din acest moment competența lui în stabilirea diagnosticului încetează, trebuind să recurgă la medicul de specialitate (chirurg, mai rar ginecolog, radioterapeut) care apelează la examinări paraclinice (mamografie, termografie etc.). Procesul de diagnostic se încheie abia la un eșalon superior, un serviciu de chirurgie avînd competența tratării cancerului mamar (deci beneficiind de posibilitatea unui examen histopatologic extemporaneu), unde se face o excizie sectorală a nodulului suspect și, în funcție de rezultatul histopatologic, un tratament chirurgical corespunzător. În acest exemplu am folosit o situație standard, „ideală“, de nodul mamar. În realitate problema poate fi mult mai complicată (vezi mai departe).

Rezultă că stabilirea diagnosticului este un proces complex, în etape, adesea multidisciplinar, la care participă în mod solidar medici aflați pe trepte diferite ale ierarhiei medicale și ale specializării, fiecare avînd o competență precisă, adesea limitată, privind diagnosticul și tratamentul.

În condițiile în care acest efort de reînnoire a mentalității în domeniul cancerului este încă la început, în procesul de diagnostic oncologic continuă să se comită greșeli numeroase la toate nivelele, de medicii din cele mai diferite specialități.

Scanned with OKEN Scanner

1.1.
Participarea medicului de medicină generală la procesul de diagnostic

Aceasta ar trebui să fie deosebit de activă, ținînd seama de faptul că:
— medicul generalist este de obicei primul la care apelează bolnavul;
— de modul cum reacționează acesta depinde posibilitatea unui diagnostic precoce.

1.1.1.
Cunoașterea populației de risc oncologic

Medicul de medicină generală trebuie să fie, *în primul rînd*, familiarizat cu noțiunea de *populație de risc oncologic crescut*. Se acceptă în general că principalul factor de risc oncologic este *vîrsta înaintată*. Această axiomă necesită unele corectări:

— nici o vîrstă nu este scutită de această boală; la tineri predomină osteo- și fibrosarcoamele și hemopatiile maligne, la vîrstnici epitelioamele;

— adesea cancerele survenite la vîrste tinere îmbracă forme deosebit de agresive;

— chiar cancerele care se manifestă clinic la vîrste mai înaintate sînt precedate adesea de leziuni cronice premergătoare (stări precanceroase), care uneori își au debutul încă în prima tinerețe; de exemplu displaziile epiteliale, care premerg uneori cu 15—20 de ani debutul cancerului colului uterin.

Privind corelația dintre vîrstă și frecvența cancerului, citām spre exemplu din datele statistice ale SUA pe anul 1983, care analizează primele 10 cauze de deces pe grupe de vîrstă și sex și în care cancerul a oscilat constant în jurul locului 2 după bolile cardio-vasculare (Silverberg — 1986).

În concluzie, vîrsta este indubitabil un factor de risc.

Stările distrofice cronice constituie un al doilea factor de risc, pentru că pe fondul acestora se dezvoltă stări precanceroase cum ar fi: displaziile colului uterin, displaziile mamare, polipoza gastrică, intestinală sau vezicală pentru formele corespunzătoare de cancer.

1.1.2.
Vigilența oncologică

Aceste date duc la concluzia că orice afecțiune cronică corect tratată, care nu se vindecă, la un bolnav de peste 40 de ani *trebuie să trezească suspiciunea unui cancer*. Se impune ca medicul să fie înarmat cu o anumită *vigilență oncologică:* pentru a pune diagnosticul de suspiciune de cancer, trebuie în primul rînd *să te gîndești la această posibilitate*.

Se comit numeroase greșeli tocmai din lipsa acestei vigilențe oncologice. Semnalăm pe cele mai frecvent întîlnite, și anume situații în care

anumite îmbolnăviri cronice sînt tratate timp îndelungat fără să se aibă în vedere și posibilitatea unui cancer:

— gastrite cronice, ulcere gastrice ——→ cancer gastric;
— colite cronice ——→ cancer rectocolic;
— hemoroizi (simptomatici) ——→ cancer rectal;
— laringită cronică ——→ cancer laringian;
— bronșită cronică (tabagică!!!) ——→ cancer bronhopulmonar;
— hemoragie, leucoree, în perioada perimenopauzală ——→ cancer al colului uterin;
— hemoragie, leucoree, în postmenopauză ——→ cancer al corpului uterin;
— sindrom dispeptic incert, meteorism ——→ cancer ovarian;
— adenopatii diverse ——→ hemopatii maligne.

Medicul trebuie să știe *cînd* simptomele bolii cronice cîștigă o nuanță aparte, care poate trezi suspiciunea unei cancerizări și mai ales *care* sînt aceste simptome. Pentru a emite suspiciunea unui cancer nu trebuie deci să se aștepte pînă se constituie întreg cortegiul de simptome majore legate de prezența tumorii sau de răsunetul acesteia asupra organismului: slăbire în greutate, anemie, astenie etc.

1.1.3.
Identificarea micilor semne de debut

Medicul generalist trebuie să cunoască *micile semne de debut* ale principalelor localizări neoplazice, deoarece acești bolnavi de obicei se adresează în primul rînd medicului de circumscripție (întreprindere).

1.1.4.
Cunoașterea semnelor legate de localizare

Sub raportul contribuției medicului de medicină generală la suspectarea unui cancer incipient, desigur că un factor extrem de important îl constituie *localizarea neoplaziei.*

a) Există situația mai simplă a *organelor superficiale,* accesibile unui examen clinic direct și pentru care există numeroase posibilități de examinare paraclinică și de recoltare a biopsiei: pielea, buzele, colul uterin, cavitatea bucală, sînul, regiunea anală etc. Desigur, medicul de medicină generală poate întîmpina dificultăți de diagnostic chiar și în aceste localizări și, de fapt, se comit încă erori care duc la o nepermisă întîrziere a diagnosticului. Astfel,

— *examenul macroscopic* al leziunii nu este totdeauna concludent pentru cancer; de fapt, cu cît se tinde spre un diagnostic mai precoce, datele examenului obiectiv sînt mai sărace și mai necaracteristice. Spre exemplu, în cazul *colului uterin,* o ușoară secreție leucoreică, eventuale sîngerări la contact sau prezența unei simple „eroziuni", de aspectul cel mai banal, pot ascunde un cancer incipient (uneori neoplazia nu se trădează nici măcar printr-o asemenea „eroziune", colul fiind macroscopic indemn) și obligă pe medicul generalist să îndrume bolnava imediat spre

un serviciu de ginecologie. Din nefericire, de multe ori generalistul trece cu vederea aceste simptome sau nu le interpretează ca suspecte, „liniștind" bolnava, mai ales dacă este în preajma menopauzei, vîrstă care, din contră, ar trebui să-i trezească cea mai vie suspiciune.

Al doilea grup de erori este legat de omiterea diferitelor examinări paraclinice, cum ar fi recoltarea unui frotiu citologic sau efectuarea unui test Schiller (testul Lugol). Medicul de medicină generală greșește și atunci cînd, nefăcînd personal aceste examinări simple, nu trimite bolnava spre specialist.

— Diagnosticul de certitudine al neoplaziei nu se poate pune decît prin biopsie. Aceasta nu poate fi recoltată corect decît de specialist și nu de medicul generalist.

— În cadrul localizărilor superficiale ale cancerului, la *sîn* situația este mult mai complicată și medicul de orice nivel ierarhic trebuie să fie avertizat:

- Cele mai multe greșeli se comit în prezența unui nodul mamar, cînd se ignorează posibilitatea unui cancer. Astfel, se întîmplă în cazul unui nodul bine delimitat, mobil, la o femeie tînără, care se etichetează ca benign (fibroadenom, chist) și apărînd în cadrul unor tulburări hormonale. Se omite aici posibilitatea ca tumoarea să fie un carcinom lobular sau medular, care determină leziuni bine circumscrise, la femei tinere. Se prescriu tratamente hormonale, uneori chiar cure balneare și asistăm în practică la adevărate tragedii.

- Alteori, nu se sesizează tumoarea mamară în cadrul unor sîni mari, mastozici sau atunci cînd cancerul mamar îmbracă alte măști, de mastită, plasmocitară sau de tumoare benignă (cancerul lobular *in situ*, cancerul medular).

- În sfîrșit, există situația în care femeia are cunoștință despre nodulul său mamar, prezent de mai mulți ani, sau are vechi antecedente de scurgeri mamelonare. Medicul nu trebuie să omită posibilitatea „malignizării" acestor situații (o secreție mamelonară persistentă își schimbă foarte discret caracterul atunci cînd dintr-un papilom intraductal se transformă într-un cancer intraductal). Mai amintim de asemenea o formă deosebit de agresivă a cancerului mamar — mastita carcinomatoasă — cu debut exploziv, uneori chiar legat de o stare gravido-puerperală, dar nu obligator în relație cu aceasta, la femei relativ tinere. Nu rareori se cade în greșeala de a interpreta neoplazia ca o mastită de lactație, cu tot cortegiul de erori legate de aceasta: puncții, incizii, fizioterapie etc., determinînd facilitarea iatrogenă a unei diseminări neoplazice fatale. Mastita plasmocitară, în schimb, seamănă uneori perfect cu un cancer (chiar o mastită carcinomatoasă), dar este de fapt o supurație cronică mamară.

b) Problema diagnosticului de suspiciune este mai complicată în cadrul localizării neoplazice la *organe profunde*. Posibilitățile medicului de medicină generală de a pune un diagnostic de suspiciune de neoplasm visceral într-un stadiu incipient numai prin examen clinic sînt și mai limitate. El greșește însă atunci cînd:

— nu se gîndește la posibilitatea unui cancer în cazul unui sindrom clinic incert, cu oarecare persistență și prezent la un bolnav ce face

parte dintr-o populație de risc (spre exemplu microsindromul Savițki în cancerul gastric);

— nu îndrumă bolnavul la specialist, spre a beneficia de ansamblul de investigații paraclinice, care pot fi făcute cu succes în din ce în ce mai multe localizări neoplazice profunde (fibroscopiile în cancerele tubului digestiv, ultrasonografia, tomografia, tomografia computerizată în cancerele abdomenului inferior, bronhoscopia, bronhografia, tomografia în cancerul bronhopulmonar etc.). În general, endoscopiile, explorările radioizotopice și altele, grație aparaturii moderne, au luat un avînt deosebit, iar medicul trebuie să fie la curent cu beneficiile pe care acestea le pot aduce în diagnosticul cancerului incipient.

1.1.5.
Activitatea profilactică

Medicul de medicină generală are un *rol important și în activitatea profilactică* și de educație sanitară oncologică a maselor, acțiuni ce facilitează diagnosticul precoce al cancerului. În cadrul acțiunilor de *screening* medicului nu îi revin doar sarcini organizatoric-metodologice cum ar fi catagrafia exactă a populației, mobilizarea acesteia la acțiune, mobilizarea cazurilor suspecte și dirijarea lor spre serviciile medicale în vederea diagnosticului, dispensarizarea bolnavilor neoplazici tratați și vindecați etc. Se cere o participare activă a medicului și pentru pregătirea „ideologică" a acțiunii, prin conferințe, discuții cu bolnavii, dar mai ales prin activitatea de educație sanitară de zi cu zi. De felul cum medicul de circumscripție înțelege să se achite de aceste atribuții depinde nemijlocit gradul de participare al populației la acțiunile profilactice.

1.2.
Participarea medicului de specialitate (din policlinică și staționar) la procesul de diagnostic

1.2.1.
Dirijarea corectă a bolnavului suspect de neoplazie

Preselecția făcută de medicul generalist determină ca bolnavul suspect de cancer (de o anumită localizare) să ajungă de obicei la medicul specialist potrivit și atunci procesul de diagnostic poate să se desfășoare într-un ritm alert. Asistăm adesea în practică la îndrumări *eronate* ale bolnavului, ceea ce duce la o mare pierdere de timp, în care boala ignorată evoluează, ieșind din faza utilă terapeutică.

Cităm situațiile mai frecvent întîlnite:

— cancere care se manifestă prin adenopatii cervicale (hemopatii maligne, cancer tiroidian sau metastaze de la unele localizări viscerale) îndrumate spre rețeaua de tuberculoză sau servicii de ORL;

— cancere ovariene manifestate printr-un sindrom dispeptic incert,

Scanned with OKEN Scanner

care peregrinează în numeroase servicii de interne înainte de a ajunge la un consult ginecologic revelator;

— cancere digestive (gastric, rectocolic) care se perindă prin servicii de medicină internă și sînt tratate ca ulcere gastrice, respectiv rectocolite etc. înainte de a li se indica o fibroscopie, o rectoscopie sau chiar un simplu tact rectal (atenție la hemoroizii simptomatici în cancerul rectal).

1.2.2. Acuratețea crescută a procesului de diagnostic

Activînd într-un domeniu mai restrîns, pe care trebuie să-l cunoască mai aprofundat, medicului de specialitate i se pretinde din punct de vedere oncologic un plus de acuratețe, de profesionalism. Un diagnostic precoce în cancer nu se împacă cu diletantismul și rutina, or majoritatea erorilor de diagnostic și întîrzierea diagnosticului la acest eșalon medical, se datoresc modului superficial în care este uneori tratată această problemă.

În legătură cu diagnosticul, la nivel de medic de specialitate există încă numeroase aspecte negative.

Citām cîteva exemple:

— se neglijează adesea rolul important al *puncțiilor diagnostice* și al *citologiei exfoliative*. Există și situația la fel de periculoasă cînd examenul citologic este supraestimat, omițîndu-se faptul că acesta nu oferă decît un diagnostic de suspiciune, cel definitiv aparținînd exclusiv examenului histopatologic;

— dintre examinările de laborator, indispensabile diagnosticului cancerului, *examenul histopatologic* ocupă așadar locul principal.

1.2.3. Folosirea optimală a mijloacelor de investigaţie; valoarea biopsiei și interpretării histopatologice

a) *Biopsia* este o manoperă de mare finețe și devine un act cu atît mai sofisticat, cu cît se tinde spre un diagnostic mai precoce. Citām exemplul *colului uterin,* unde apare situația de a suspecta o neoplazie incipientă în fața unei citologii suspecte sau pozitive, dar unde colul uterin pare absolut indemn clinic. Va trebui să se recurgă la examinări suplimentare, cum ar fi testul Schiller și examenul colposcopic, care pot să pună în evidență leziunea suspectă (invizibilă cu ochiul liber) și permit o *biopsie țintită.* Atunci cînd nici colposcopia nu poate ajuta, se recurge la alte metode de recoltare a biopsiei, cum ar fi chiuretajul fracționat endouterin și endocervical sau chiar conizația.

Biopsia mamară pune probleme strîns legate de biologia mai particulară a neoplasmului de sîn. Ea nu poate fi aplicată decît în condiții de spitalizare într-un centru medical unde există posibilitatea unui examen histopatologic extemporaneu. Biopsia mamară nu poate fi incizională, ci numai *excizională,* cuprinzînd întreaga tumoare, înconjurată de

Scanned with OKEN Scanner

o zonă de țesut sănătos, adică ceea ce se numește *extirparea unui sector mamar*. În plus, biopsia nu poate fi făcută decît în anumite condiții de evoluție locală a tumorii (este astfel total contraindicată în puseul evolutiv), ceea ce implică în prealabil un examen clinic extrem de competent și mai ales efectuarea unei mamografii corecte, perfect interpretabilă. Toate acestea restrîng competența practicării unei biopsii mamare la cîteva centre spitalicești specializate, avînd o dotare corespunzătoare, dar mai ales medici antrenați în problematica oncologică mamară.

b) Nu insistăm asupra necesității ca *piesa de biopsie să fie imediat fixată* și însoțită de un minimum de date necesare pentru orientarea anatomopatologului. *Transportul* materialului spre laborator trebuie să fie cît mai expeditiv. O greșeală frecvent întîlnită mai ales în centrele spitalicești mai mici este că multe piese de exereză operatorie *nu sînt* peste tot *trimise pentru un examen histopatologic*, sau se „pierd" pe drumul spre laborator.

c) Esențial pentru diagnosticul histopatologic este modul de *prelucrare de laborator*. Insistăm asupra acestui aspect pentru că un procent inadmisibil de mare de lame histologice nu se pretează la un diagnostic corect (secțiuni prea groase, material distorsionat, colorare de calitate mediocră etc.). Desigur, acest aspect privește toate diagnosticele histologice, dar în domeniul cancerului acesta dobîndește o semnificație majoră, pentru că poate însemna fie o intervenție mutilantă inutilă, fie, din contră, o falsă liniștire.

d) *Interpretarea histopatologică* este uneori foarte dificilă. Medicul trebuie să răspundă în mod categoric la cîteva întrebări majore:

— este sau nu prezent un proces malign?

— care este tipul histopatologic?

— care este gradul de malignitate (grading-ul histologic)?

La aceste întrebări se adaugă și altele, atunci cînd piesa de biopsie este o exereză operatorie:

— gradul de infiltrare neoplazică de vecinătate?

— dacă rezecția a „căzut" sau nu în țesut sănătos?

— prezența sau absența adenopatiei neoplazice? etc.

Trebuind să răspundă la atîtea întrebări, examenul histopatologic devine un proces de mare finețe și implică un considerabil volum de muncă. În diagnosticul de carcinom intraepitelial al colului uterin sînt necesare cîteva zeci de secțiuni — „step serial sections", iar în rezecțiile pentru cancerul gastric se analizează pînă la 16 grupe ganglionare.

— Examenul histopatologic este în aceste situații nu numai diagnostic, ci și un monitor al tratamentului și unul din principalii indicatori prognostici. Astfel, de exemplu, gradul de malignitate, noțiune relativ modernă în oncologie, care stabilește proporția celulelor nediferențiate în țesutul neoplazic, a ajuns să fie un factor prognostic uneori chiar mai important decît volumul tumorii și prezența sau absența adenopatiei neoplazice (principalele elemente în încadrarea stadială TNM). În cancerul de endometru, bunăoară, o bolnavă avînd stadiul I, dar gradul de malignitate 3 (predominanța celulelor nediferențiate), are un prognostic mai infaust decît cea aflată în stadiile II sau III, dar cu gra-

Scanned with OKEN Scanner

dul de malignitate I. Grading-ul histologic se aplică în prezent și la cancerul ovarian, tiroidian, cancerele tubului digestiv etc.

În concluzie, examenul histopatologic este un mijloc de diagnostic de cea mai mare responsabilitate, care cere o deosebită competență.

1.2.4.
Cunoaşterea şi interpretarea markerilor neoplazici

În procesul de diagnostic al cancerului și-au făcut loc în timpul din urmă unele teste de laborator, așa-numiții *markeri neoplazici,* cum ar fi antigenul fetoplancetar, antigenul carcino-embrionar sau alți antigeni tumorali specifici, (de exemplu OCAA*$_{1-5}$ pentru adenocarcinomul papilifer ovarian), ce se pun în evidență prin teste radioimunologice de mare finețe. Din domeniul *diagnosticului biochimic extratumoral,* amintim testul 6-fosfogluconat-dehidrogenazei, testul la fucoză, testul cu acid sialic etc. Există și alte numeroase teste enzimologice, imunoenzimatice, radiologice etc. Pentru aprecierea mai exactă a gradului de extensie tumorală și mai ales a diagnosticului diferențial față de alte îmbolnăviri tumorale sau netumorale, de dată relativ recentă sînt examinările de tipul: ecografiei, termovideografiei, tomografiei computerizate sau rezonanței magnetice nucleare.

---

* **Bhattacharya și Barlow, precum și alte 4 laboratoare au pus în evidență 6 antigene tumorale specifice în cancerul ovarian, denumită OCAA și OCAA$_{1-5}$ (Ovarian cancer associated antigen), din care primul este absolut specific pentru chistadenocarcinomul *seros* al ovarului.**

2.

Etapa deciziei terapeutice

Suspiciunea de neoplasm, care declanșează o metodologie complexă de diagnostic, cu toate greutățile, capcanele și erorile arătate anterior poate fi: infirmată sau confirmată.

În prima situație (diagnostic infirmat) se comite foarte des greșeala că bolnavul este pierdut din evidență. Susținem cu tărie necesitatea ca „fostul suspect" să fie atent dispensarizat, pentru că nu rareori examinările care au fost negative cu ocazia unei prime investigații devin pozitive la reluarea după un timp a setului de examinări. Deci, atenție la *falsa liniștire,* dată de infirmarea unei prezumții de cancer. Continuarea „insistenței" diagnostice poate să determine un alt efect nedorit, care este *cancerofobia.* Arta medicului constă în a găsi linia de mijloc între a nu pierde din vedere bolnavul și a nu-l speria, obligîndu-l la un control periodic prea insistent.

În situația în care s-a *confirmat* neoplazia, urmează o nouă etapă a relației dintre medic și bolnavul canceros, *etapa deciziei terapeutice.*

Tratamentul cancerului este un tratament complex, individualizat, folosind o gamă foarte variată de mijloace care trebuie să se combine și să se succeadă în mai multe etape tactice. În aceste condiții nu mai este vorba de un simplu tratament, ci despre o *strategie terapeutică,* care nu mai poate fi aplicată de un singur medic, ci reclamă un efort de gîndire și acțiune colectivă, multidisciplinară. *Comisia de Diagnostic și Indicație Terapeutică* care funcționează pe lîngă fiecare spital, avînd competența tratării cancerului, este formată din: medicul chirurg, radioterapeut, oncolog-chimioterapeut, anatomopatolog și medicul de specialitate de care ține localizarea neoplazică în discuție. Unirea efortului de gîndire

al acestor specialişti este chezăşia unei indicaţii terapeutice cît mai propice bolnavului în discuţie.

Pentru a uşura procesul de gîndire terapeutică bolnavii cu cancer pot fi împărţiţi în mai multe categorii:

— *Cancere cu evoluţie lentă şi localizată.* Sînt neoplasme care de obicei apar la vîrste mai înaintate, fiind diagnosticate ca atare după o evoluţie adesea de mai mulţi ani (cunoscută de altfel de bolnavi), cum ar fi bunăoară, un epiteliom bazo-celular al pielii. Aceste cancere au mult timp o creştere exclusiv locală, nu dau decît tîrziu (şi rar) adenopatii loco-regionale sau metastaze la distanţă.

— *Cancere limfofile.* Fac parte din această categorie: cancerele digestive, cancerele sferei ORL, majoritatea cancerelor mamare, unele forme de cancer tiroidian, cancerul bronhopulmonar etc. În faţa unor asemenea localizări neoplazice este absolut necesară investigarea atentă a ariilor ganglionare: prezenţa unei adenopatii neoplazice regionale înseamnă deja un salt prognostic negativ, care schimbă fundamental întreaga strategie terapeutică. Nu trebuie să se uite de asemenea că uneori, tumoarea primitivă, rămînînd de dimensiuni foarte mici, adenopatia poate să o întreacă în volum şi să se impună pe scena tabloului clinic ca primul simptom al neoplaziei. Serioase dificultăţi de diagnostic (şi greşeli) oferă asemenea adenopatii axilare, dar mai ales latero-cervicale, care pot fi unica manifestare a unei neoplazii oculte de sîn, tiroidă, din sfera ORL sau a unor organe viscerale (plămîni, stomac etc.).

— *Cancere hemofile.* Termenul este criticabil, dar acoperă totuşi o realitate oncologică: există neoplasme caracterizate printr-o tendinţă marcată la metastazare pe cale hematogenă (care nu exclude calea limfatică) în organele-filtru: plămîni, ficat, creier, oase etc. În acest grup intră unele cancere digestive, cancerul bronhopulmonar, fibrosarcoamele, osteosarcoamele etc. Ideea de cancer metastazat atrage după sine în mod automat pe aceea de terapie adjuvantă* şi asociată, sistemică, pe lîngă cea loco-regională, care ţinteşte tumoarea primitivă.

— *Cancere iniţial diseminate* (hemopatiile maligne), la care tratamentul local sau loco-regional trebuie să fie înlocuit cu un tratament general, deci chirurgia (şi radioterapia), de chimioterapie şi imunoterapie.

Desigur, ar mai putea intra în discuţie şi alte categorii de cancere cu anumite caractere speciale, cu consecinţele terapeutice corespunzătoare, dar pentru ideea enunţată iniţial, că anume *indicaţia terapeutică trebuie în primul rînd orientată în funcţie de categoria căreia îi aparţine un anumit neoplasm,* datele prezentate anterior ne par suficiente. Se cuvin poate unele exemplificări concrete:

— de exemplu, cancerele iniţial diseminate nu aparţin chirurgiei, ci hematologului, chimioterapeutului, ceea ce nu înseamnă că pe parcurs nu mai intervine şi radioterapia (iradierea unor grupe ganglionare izolate) sau chirurgia (biopsia efectuată în scop diagnostic, splenectomia, biopsia unor arii ganglionare intraabdominale pentru monitorizarea în continuare a tratamentului);

---

* Se înţelege prin chimioterapie *adjuvantă,* asocierea chirurgiei cu chimioterapia şi imunoterapia în scopul prevenirii recidivelor locale şi a metastazelor, avînd ca punct de plecare celularitatea neoplazică microscopică posibil prezentă în cîmpul operator.

— cancerul colului uterin este aproape în egală măsură apanajul chirurgiei și radioterapiei, cele două mijloace terapeutice întregindu-se reciproc;

— cancerul ovarian este chirurgical în aproape toate stadiile, dar însoțit obligator de chimioterapie adjuvantă și facultativ de radioterapie;

— cancerul mamar este chirurgical, radiologic și hormonal ș.a.m.d.

Rezultă din aceste exemple că strategia terapeutică trebuie mai întîi orientată în funcție de categoria neoplaziei în discuție. Poate încă mai dificilă este apoi *individualizarea* tratamentului în funcție de stadiul clinic al bolii (clasificarea TNM*), tipul histologic (inclusiv gradul de malignitate), starea fizică a bolnavului (scala Karnofsky**) etc.

Categoria	Index	Criterii specifice
Bolnav capabil să ducă o viață activă; nu are nevoie de o îngrijire specială	100	Normal — fără semne de boală
	90	Activitate normală; semne și simptome minore de boală
	80	Activitate normală, cu efort; unele semne și simptome ale bolii sînt prezente
Incapabil să lucreze; capabil să trăiască acasă și să se îngrijească în mare măsură singur.	70	Se îngrijește singur, dar este incapabil să presteze o activitate normală sau să lucreze
Asistență medicală necesară dar variabilă	60	Necesită ocazional ajutor din partea altora
	50	Necesită în mod constant ajutor din partea altora și frecvent asistență medicală
Incapabil să se îngrijească singur; necesită îngrijire în spital sau echivalentă; boala poate fi în evoluție rapidă	40	Puternic afectat, necesită îngrijire specială
	30	Sever afectat, spitalizare indicată; moartea nu este iminentă
	20	Grav bolnav; spitalizare necesară, tratament intens de susținere
	10	Muribund
	0	Decedat

În cadrul tratamentului individualizat trebuie să se țină seama de toate datele privind biologia particulară a localizării neoplazice și a bolnavului. *Asemenea* cazuri vor fi îndrumate spre institutele specializate în domeniul cancerului (institute oncologice) sau secții de specialitate unde există condițiile aplicării unui tratat complex competent.

Indicația terapeutică trebuie să stabilească și *competența* (sau incompetența) unei anumite instituții medicale de a trata cancerul. Foarte

* Clasificarea stadială TNM, elaborată de Uniunea Internațională de luptă contra cancerului (UICC), ultima versiune din 1979, este obligatorie în țara noastră din anul 1981.

** Pentru aplicarea indicelui de performanță care stabilește oportunitatea unui anumit tratament, prezentăm în scop informativ scala Karnofsky. Unii folosesc scala mai simplificată, Zubrod (cu patru categorii).

Scanned with OKEN Scanner

numeroase greşeli, majoritatea ireparabile, se fac în reţea tocmai în această privinţă. Un fel de „patriotism local" greşit înţeles, duce la tratamente inadecvate, incomplete, insuficiente, deci oncologic incorecte, la cazuri care ar avea şanse mari de vindecare dacă ar fi fost tratate în mod corespunzător, într-o instituţie specializată. Cînd apar insuccesele, sau cînd în sfîrşit se declină competenţa şi bolnavul este îndrumat spre o instituţie specializată, aceasta adesea nu mai poate face mare lucru, iar bolnavul este iremediabil pierdut.

Aşa cum a rezultat cu prisosinţă din cele amintite, o dată cu stabilirea indicaţiei terapeutice, în faţa bolnavului canceros se deschide perspectiva unui tratament îndelungat, adesea însoţit de numeroase suferinţe fizice şi morale, greu de acceptat. Pentru a trece mai uşor peste impactul diagnosticului şi al tratamentului este absolut necesară o minuţioasă *pregătire psihologică* a bolnavului prin care se urmăreşte crearea unei opinii pozitive, optimiste, de cooperare faţă de tratament şi rezultatele acestuia.

Scanned with OKEN Scanner

3.

Etapa terapeutică

Progrese remarcabile în oncologie au fost făcute în domeniul tratamentului poate mai puțin prin ameliorarea arsenalului terapeutic, cît mai ales printr-o folosire mai judicioasă a lui, legat de o mai bună cunoaștere a biologiei bolii canceroase, în general, o mai bună apreciere a neoplaziei în contextul cazului individual. Din nefericire, gîndirea medicului din rețea pus în situația de a trata cancerul nu a ținut totdeauna pas cu achizițiile la zi, privind mijloacele și concepția terapeutică modernă și din acest decalaj rezultă numeroase greșeli care se comit în rețeaua generală.

3.1. Locul și limitele tratamentului chirurgical

Din rutina numeroaselor decenii în care chirurgia a fost singurul mijloc real eficace în tratamentul cancerului [dacă se face abstracție de cîteva localizări care beneficiază și de (sau preponderent de) radioterapie] s-a încetățenit ideea „puterii fără margini a bisturiului“, chirurgul abordînd uneori în mod eronat orice neoplazie, în orice fază a evoluției ei, recurgînd la alte mijloace terapeutice pe care le consideră minore numai după eșecul chirurgiei izolate și numai în scopul de a nu abandona complet bolnavul.

3.1.1.
Exagerarea „intervenţionismului" chirurgical

Ideea supremaţiei fără rezerve a chirurgiei în tratamentul cancerului este tot atît de dăunătoare ca şi greşelile prin insuficienţă ale chirurgiei, care au loc adesea în serviciile mici de chirurgie (din ignoranţă, incompetenţă, necunoaşterea problemei sau lipsa condiţiilor necesare).

Citām cîteva exemple:

— în cancerul de sîn, toţi chirurgii consideră că au competenţa de a aborda această localizare şi o fac cu un curaj nedisimulat, în prezenţa oricărei tumori mamare, uneori numai pe baza unui simplu examen clinic (oricît de corect ar fi acesta) şi neţinînd seama de stadiul clinic, de forma evolutivă, refractari chiar şi la noua orientare în tratamentul chirurgical, care restrînge foarte mult indicaţia operaţiei Halsted, înlocuind-o cu mastectomia radicală modificată (mai ales tip Patey). Nu mai vorbim că unii chirurgi generali sînt cel puţin refractari dacă nu ignoranţi în privinţa tratamentelor adjuvante asociate, radio-chimio-hormonoterapie.

3.1.2.
Intervenţiile „limitate", minimale, insuficiente

Un exemplu de insuficienţă chirurgicală îl oferă abordarea tumorilor parotidiene, de exemplu fie în serviciile de chirurgie maxilo-facială, fie în cele de chirurgie generală, unde în marea majoritate a cazurilor se execută numai o excizie, cel mult completă a tumorii, şi nu o parotidectomie totală, de frica lezării nervului facial. Aceasta de fapt nu rezolvă tumoarea parotidiană, care de cele mai multe ori este o tumoare mixtă (foarte recidivantă) sau un cancer parotidian. La fel şi în cazul cancerului ovarian, boală extrem de diseminantă, care în majoritatea cazurilor ajunge pe masa de operaţie în stadiul III, cu multiple diseminări peritoneale, interesînd şi organe digestive. Pe aceste bolnave chirurgul (ginecolog) le consideră inoperabile, pentru că nu are abilitatea chirurgicală de a efectua intervenţia care se impune în aceste cazuri: chirurgia de maximă exereză, în scopul reducerii optimale a masei tumorale, singurul tratament în stare să ofere o şansă bolnavei.

Atît greşelile în exces, cît şi cele în minus, în chirurgia tumorilor duc firesc spre concluzia că aceasta nu este de competenţa „oricărui" chirurg general, că în tratamentul chirurgical al neoplasmului sînt necesare unele cunoştinţe în plus, atît de tehnică chirurgicală, cît mai ales de biologie tumorală, care se obţin prin formarea chirurgului oncolog.

Citām cîteva exemple:

— *în cancerul gastric*, localizare prin excelenţă a chirurgului general, şi azi, ca şi în urmă cu mai multe decenii, se practică o chirurgie ablativă, poate puţin mai largă decît pentru un ulcer gastric, dar principial acelaşi tip de intervenţie.

În mod firesc rezultatele acestui tratament bat pasul pe loc de cel puţin 30 de ani (majoritatea autorilor raportează supravieţuiri globale

de 10—15%); or, azi se știe, că în condițiile diagnosticului relativ tardiv al acestei localizări neoplazice, dacă nu se practică o gastrectomie lărgită cu o evidare ganglionară largă (s-au precizat pînă în prezent 16 grupe ganglionare dispuse în trei stații care trebuie extirpate), nu se poate sconta pe un succes notabil. Aceasta presupune un chirurg specializat, serios antrenat, înarmat și cu o temeinică pregătire teoretică în domeniul oncologiei.

Aceeași situație se întîlnește în chirurgia cancerului tiroidian, a cancerelor sferei ORL, sferei ginecologice, urologice, sarcoamelor părților moi etc.

3.1.3. Momentul optim chirurgical în oncologie

Am insistat mereu asupra faptului că în chirurgia oncologică sînt necesare nu numai cunoștințe speciale de tehnică chirurgicală, ci și, mai ales, o bună cunoaștere a biologiei tumorilor. Un aspect practic extrem de important, legat de aceasta este stabilirea *momentului optim chirurgical*, la cazul individual dat sau în contextul unui tratament complex, alături de alte mijloace terapeutice.

În acest sens exemplul cel mai potrivit îl oferă tot cancerul mamar. La acesta au fost puse în evidență perioade de creștere mai rapidă (puseu evolutiv), alternînd cu perioade de „relativă acalmie". Din experiența oncologică rezultă că abordarea chirurgicală a unei tumori aflată în puseu evolutiv este urmată de o recrudescență a bolii, de o diseminare rapidă, fatală, inexplicabilă pentru chirurgul neavizat (chiar în cazul unor tumori aparent incipiente și de mici dimensiuni). Iată cum aplicarea unui tratament chirurgical intempestiv poate constitui o gravă eroare. Aceasta înseamnă că în cancerul mamar, *dacă nu există posibilitatea unei mamografii* care pune uneori în evidență aspecte de puseu evolutiv al tumorii (insesizabil numai prin examen clinic), *nu este permis nici un fel de tratament chirurgical*.

Puseul evolutiv nu este propriu numai cancerului mamar. El există cu siguranță în toate localizările neoplazice, chiar dacă uneori este greu de dovedit cu actualele mijloace de diagnostic, dar este intuit prin evoluția uneori neașteptată (în sens negativ) a bolii, în urma unui tratament de altfel foarte corect. Chirurgia oncologică urmărește în prezent să găsească modalități concrete pentru stabilirea *momentului chirurgical optim* și în alte localizări neoplazice și a reușit deja în cîteva situații. Astfel, în cazul colului uterin preiradiat (curieterapie endovaginală și endouterină), după ce s-au experimentat diferite intervale de timp între radioterapie și momentul actului chirurgical, s-a ajuns la concluzia că în mod optim acest interval trebuie să fie de 6 săptămîni de la suprimarea surselor radifere. La fel s-a stabilit, de multe ori empiric, *momentul optim* al intervenției în majoritatea localizărilor neoplazice, *unde actul chirurgical este doar „un timp terapeutic" în cadrul secvenței mai multor mijloace de tratament*.

3.1.4.
Locul tratamentului adjuvant

Cu această ultimă exemplificare ajungem la o altă achiziție modernă a tratamentului oncologic, adesea neglijată de chirurgul general nefamiliarizat cu aceste aspecte și anume *superioritatea tratamentului adjuvant,* asociat, față de tratamentul chirurgical izolat. De fapt un chirurg se poate considera că a cîștigat o viziune oncologică numai în momentul cînd își dă seama de limitele specialității sale, cînd înțelege faptul că trebuie să renunțe la bisturiu și că trebuie să recurgă la beneficiile unor tratamente adjuvante, asociate, cum ar fi radioterapia și chimioterapia; el trebuie de asemenea să cunoască importanța (și limitele) unei imunoterapii în unele localizări ale cancerului (cancerul mamar, leucemii etc.).

Această „limită" nu trebuie înțeleasă în sensul strict al cuvîntului ca de exemplu: „clavicula este limita operabilității cancerului de sîn" (aforism creat de celebrul chirurg francez Forgue la începutul secolului) sau, bifurcația arterei iliace primitive este limita operabilității cancerului colului uterin (referindu-ne la extinderea invaziei neoplazice la ganglioni). Nu despre această limită de operabilitate tehnică vrem să amintim aici, ci despre o limită biologică a actului chirurgical. Astfel, spre exemplu, se știe că în cancerul ovarian stadiul Ia (tumoare limitată la un ovar, fără ascită) după o intervenție de tipul anexectomiei (uni- sau bilaterale) care teoretic este corectă, îndeplinind criteriul de radicalitate oncologică, supraviețuirea la 5 ani nu depășește 80—85%. Se acceptă în prezent că cele 15—20% cazuri de eșec se datoresc însămînțărilor microscopice în epiploon, dar mai ales unei celularități neoplazice peritoneale, din care se poate oricînd dezvolta o tumoare secundară. În aceste condiții, chiar în stadiul Ia al cancerului ovarian, tratamentul chirurgical, oricît ar fi de radical, devine insuficient, fiind necesar un tratament adjuvant care să se adreseze celulelor neoplazice potențial diseminate peritoneal sau general. Astfel s-a impus cu necesitate asocierea obligatorie a chimioterapiei intraperitoneale sau sistemice. Tratamentul asociat cu citostatice devine cu atît mai important în stadiile II—IV ale cancerului ovarian.

Rînd pe rînd, la din ce în ce mai multe localizări neoplazice s-a impus tratamentul adjuvant asociat postoperator: de exemplu chimio-hormonoterapia în cancerul mamar operat, tratamentul cu radioizotopi în anumite forme ale cancerului tiroidian (cancerele diferențiate captează ^{131}I, pe cînd cele anaplazice nu captează izotopul), chimioterapia în tumorile maligne ale părților moi și osoase (fibro- și osteosarcoame) etc.

Uneori chirurgia se dovedește insuficientă chiar pentru rezolvarea tumorii primare și în aceste cazuri este necesară aplicarea unui tratament asociat, de obicei radiochirurgical; este cazul colului uterin, unde efectul loco-regional al chirurgiei și radioterapiei se întregește reciproc, dar și al numeroaselor altor localizări neoplazice.

3.1.5.
Înţelegerea actuală a noţiunii de „chirurgie oncologică"

Din toate cele expuse rezultă cu pregnanţă ideea enunţată la începutul acestui capitol, potrivit căreia chirurgia, cu toate că şi-a păstrat un loc important în tratamentul majorităţii localizărilor neoplazice, a încetat de mult să deţină singură acest rol, pe care în prezent îl împarte cu alte mijloace terapeutice: radioterapia, chimioterapia, hormonoterapia, şi, în perspectivă, imunoterapia.

Tot aşa cum există o chirurgie oncologică, şi am arătat ce se înţelege prin aceasta, nici celelalte mijloace terapeutice oncologice enumerate anterior nu pot fi aplicate în tratamentul cancerului fără temeinice cunoştinţe de biologie tumorală.

3.2.
Locul şi limitele radioterapiei

Astfel, *radioterapeutul* nu poate acţiona în mod eficient dacă nu se cunosc de exemplu problemele de radiosensibilitate sau radiorezistenţă tumorală. De aici rezultă doza optimală, etalarea şi fracţionarea. Trebuie să se ţină seama că o rezistenţă la iradiere poate să apară în aceeaşi măsură dintr-o *indicaţie greşită,* ca şi dintr-o *greşită conducere a radioterapiei.* În legătură cu acestea se ajunge firesc şi la ideea alegerii aparaturii optimale. Se ştie spre exemplu că iradierea clasică cu aparatură de ortovoltaj (pînă la 250—300 Kv) îşi restrînge din ce în ce mai mult indicaţiile în favoarea înaltelor energii (cu megavoltaj), cu penetrabilitate mai mare, efecte negative mai reduse la poarta de intrare (evitînd radionecroza tegumentului) şi asigurarea unor doze tumoricide în condiţiile unei nocivităţi scăzute asupra ţesuturilor sănătoase peritumorale.

3.3.
Locul şi limitele chimioterapiei

Chimioterapia, armă extrem de eficace în mîna oncologului avizat devine o adevărată „otravă" în mîna celor nepricepuţi. Şi aici se pun probleme de rezistenţă*, de alegerea citostaticului celui mai nimerit, de doze, cale de administrare, durată a tratamentului (de atac şi de întreţinere) şi mai ales de locul chimioterapiei în cadrul tratamentului complex.

Citām doar cîteva exemple: *ciclofosfamida* devine activă numai după ce trece prin bariera hepatică, iar CCNU şi BCNU sînt printre puţinele citostatice care trec bariera hematoencefalică; *bleomicina* are efecte de scleroză pulmonară, foarte intensă dacă se depăşeşte doza de 500 mg, *adriamicina* este un toxic cardiac, *cisplatina* este un toxic

* Cînd se dobîndeşte o rezistenţă la anumite citostatice, practica arată că folosirea altor citostatice poate fi eficientă.

renal etc., efecte secundare negative, de care de asemenea trebuie ținut seama în aplicarea acestui tratament. Chimioterapia ocupă un loc special în tratamentul oncologic și prin faptul că este principala (uneori unica) modalitate de tratament în unele forme de cancer, ca de exemplu hemopatiile maligne, revărsatele neoplazice (pleurale și peritoneale) etc.

Hormonoterapia își are și ea legile ei bine stabilite în tratamentul oncologic. În prezent se bazează din ce în ce mai mult pe criterii obiective (studiul receptorilor), dar criteriile clinice nu pot fi total neglijate (vîrsta, statusul endocrin al bolnavilor etc.). Numeroase greșeli se comit în indicația castrării (chirurgicală sau radiologică), precum și în indicațiile hormonoterapiei antagoniste (progestative, estrogeni, antiestrogeni) în cancerul mamar. De asemenea trebuie să se țină seama că au fost puși în evidență receptori (care vor da un alt aspect hormonoterapiei) și în alte organe (uter, ovare), precum și în unele forme neoplazice nebănuite ca hormonoreceptive (melanomul malign).

3.4.
Noțiunile de tactică și strategie terapeutică

Mijloacele și metodele de tratament în cancer cîștigînd în amploare, diversitate și individualizare (în funcție de biologia tumorii în general și în mod particular la fiecare caz dat), rezultă că tratamentul oncologic devine de o complexitate deosebită. Astăzi se vorbește pentru ansamblul măsurilor terapeutice, ca despre o *strategie terapeutică* și pentru anumite momente ale acestora, ca despre etape tactice. Luînd ca exemplu cancerul ovarian, se vorbește despre o *tactică chirurgicală*, atunci cînd, în fața abdomenului deschis chirurgul oncolog decide ce anume trebuie să facă pentru a atinge obiectivul optimal, adică o chirurgie maximal permisă de reducere tumorală, singura capabilă să ofere posibilitatea unei terapii asociate, chimioradiologice eficace (se știe că atît chimioterapia, cît și radioterapia nu acționează decît asupra unor tumori reziduale de mici dimensiuni, optimal sub $1^1/_2$—2 cm). Actul chirurgical primar în cancerul ovarian ocupă așadar doar o singură secvență în cadrul unui tratament complex, din care mai fac parte chimioterapia, reintervențiile de control (*second look* al autorilor anglosaxoni) radioterapia etc., care toate constituie obiectul *strategiei terapeutice*.

Este de asemenea important ca această strategie să nu fie considerată ca ceva fix, imuabil, ci, din contră, ceva dinamic, mereu adaptat și readaptat la caz, la faza evolutivă a bolii.

Strategia terapeutică trebuie însă să țină seama de anumite principii, care rămîn general valabile pe tot parcursul tratamentului, de la care nu se pot face excepții; astfel, luînd ca exemplu din nou cancerul ovarian, tratamentul chirurgical trebuie să fie totdeauna prima secvență terapeutică (coincizînd și cu ultima secvență diagnostică), iar tratamentul radiologic este de obicei ultima secvență terapeutică, atunci cînd chirurgia devine inoperantă, iar chimioterapia ineficace. Tratamentul radiologic în cancerul ovarian, cuprinzînd cu necesitate întregul abdomen (de exemplu tehnica „moving-strip"), duce la o puternică iradiere

a intestinelor. O reintervenție în aceste condiții în care am fi obligați la rezecții și suturi de intestin, duce adesea la dezuniri ale suturilor și o peritonită fatală. La fel radioterapia creează un grad ridicat de rezistență la chimioterapia ulterioară. De asemenea, în cazul colului uterin (std. I și II) secvența obligatorie este radioterapie→chirurgie (numai prin excepție, în stadii foarte incipiente, ca stadiul IA,-invers) ș.a.m.d. Păstrîndu-se deci cu rigurozitate secvențialitatea corectă (principiul) în cadrul strategiei terapeutice, pot să existe fluctuații cerute de evoluția bolii, privind alternanța curelor chimioterapice și a reintervențiilor de control (în cadrul cancerului ovarian), sau a radioterapiei postchirurgicale (în cazul cancerului colului uterin), folosindu-se înaltele energii sau radioterapia convențională, într-o singură cură sau cure repetate ș.a.m.d.

Tactica și strategia tratamentului urmăresc, în ultima analiză, specularea pe linie terapeutică a particularităților biologice ale bolnavului și localizării neoplazice date; ea constituie de fapt întreaga artă a tratamentului oncologic.

4.

Etapa postterapeutică. Dispensarizarea

Misiunea medicului față de bolnavul canceros nu se încheie o dată cu căderea cortinei după ultimul act terapeutic. În relația medic-bolnav începe o nouă etapă, cea mai îndelungată, care de fapt se sfîrșește o dată cu decesul bolnavului sau în momentul cînd bolnavul este considerat definitiv vindecat (nu obligator la 5 ani, cum se calculează statistic durata supraviețuirii).

Dispensarizarea bolnavului neoplazic (urmărirea postterapeutică) este, la fel, un proces complex, activ, avînd o importantă componentă psihologică și socială, dar este în primul rînd un act medical de mare responsabilitate morală.

Este perioada cînd medicul trebuie:

— să surprindă precoce (profilaxia terțiară) apariția unei recidive sau a metastazelor în scopul de a le trata eficient;

— să aplice tratamente de întreținere, în scop curativ sau profilactic și să monitorizeze acest tratament prin teste biochimice și biologice, pentru optimizarea lui (de exemplu testarea eficienței unei chimioterapii de a 2-a linie, folosirea unei polichimioterapii, dovedită cu efect maximal, „second-look" (pentru unele neoplazii digestive, ovariene) etc.; evoluția dozării markerilor biochimici ajută mult monitorizarea tratamentului;

— să depisteze și să trateze efectele secundare și complicațiile tratamentului oncologic.

Din punct de vedere social, se pun importante probleme de reabilitare profesională, reîncadrare în muncă, schimbarea profesiei, locului de muncă sau, din contră, pensionarea temporară sau definitivă.

O atenţie deosebită trebuie acordată *psihicului,* atît al bolnavului oncologic tratat, cît şi al anturajului imediat. Se mai poartă încă discuţii, dacă este bine ca bolnavul să-şi cunoască diagnosticul sau nu, ce trebuie spus anturajului, ţinînd seama de relaţiile familiale (soţ-soţie) etc? Nu se poate da, în acest sens, o reţetă universală. Este la latitudinea medicului să găsească un răspuns la toate aceste întrebări. Principial bolnavul tratat (şi considerat vindecat) ar fi bine să cunoască gravitatea bolii prin care a trecut, numai în măsura în care să-l determine la o cooperare activă, conştientă, liber consimţită la procesul de dispensarizare. Familia este bine să cunoască adevărul numai în măsura în care se prevede crearea în anturajul bolnavului a unui climat favorabil refacerii lui fizice şi morale, şi cooperării în continuare cu medicul, în urmărirea lui postterapeutică. Pentru toate acestea medicul trebuie să fie şi un psiholog, un permanent sfătuitor pe drumul unei îndelungate convalescenţe fizice şi psihice, destul de des însoţită de recăderi în boală, agravări, complicaţii etc. În majoritatea Institutelor oncologice de renume sînt încadraţi în acest scop psihologi de înaltă calificare, care se ocupă de aceste aspecte atît de gingaşe privind bolnavul neoplazic. Şi din punct de vedere psihologic, medicul rămîne elementul pivot în relaţia cu omul bolnav. Prezenţa continuă a medicului lîngă bolnavul neoplazic tratat constituie un inestimabil suport moral, care poate fi şi mai mult amplificat prin tratamentele de întreţinere. Un exemplu de efect conjugat, medical şi psihologic este imunoprofilaxia cu polidin, pe care Institutul Oncologic Cluj-Napoca o prescrie bolnavelor cu neoplasm mamar tratat, şi care s-a dovedit a fi în egală măsură un, „tonifiant" biologic şi psihic deloc neglijabil.

4.1. Sistem organizat de control postterapeutic

Toate aceste probleme pun cîteva întrebări fireşti: *cum* trebuie să se facă dispensarizarea bolnavului neoplazic, *unde, în ce ritm?* Nici din acest punct de vedere nu se poate da un răspuns universal valabil. Va trebui să se găsească o linie de mijloc între posibilităţile oferite de organizarea asistenţei medicale în teritoriul de unde provine bolnavul şi dezideratul ca acesta să fie dispensarizat de medicul, unitatea unde s-au consumat principalele secvenţe terapeutice. Dacă pentru institutele oncologice (secţiile de oncologie) această problemă este oarecum rezolvată, credem că la nivel teritorial (judeţean) urmărirea postterapeutică se poate face numai printr-o strînsă colaborare între unitatea care a tratat bolnavul şi medicul oncolog judeţean.

În privinţa ritmului controalelor postterapeutice, acesta este şi el individualizat în funcţie de evoluţia bolii (a procesului de vindecare). În principiu, controale mai frecvente (3—4/an) în primii 2—3 ani postterapeutic şi apoi din ce în ce mai rare, pe măsura consolidării rezultatelor terapeutice şi creşterii duratei supravieţuirii. Un ritm de 1—2 controale pe an este apoi indicat în tot restul vieţii bolnavului.

4.2. Pericolul „abandonării“ bolnavului neoplazic

În al doilea rînd, menționăm mentalitatea greșită care s-a creat în lumea medicală, potrivit căreia în mod obligatoriu orice îmbolnăvire ulterioară (complicație) care apare după un tratament oncologic se datorește tot bolii de bază, deci cancerului. Se cunosc numeroase cazuri care s-au pierdut din cauza acestei atitudini rutiniere: apendicite acute la bolnavi tratați și vindecați de un cancer oarecare (sfera genitală, mamară etc.) sau ocluzii intestinale (prin bride, stenoze), la care nu s-a intervenit uneori numai pentru motivul unei presupuse recidive neoplazice, pentru care „nu ar fi nimic de făcut“.

4.3. Aspecte psihologice ale controlului postterapeutic

Se mai semnalează apoi refuzul oricărei asistențe medicale unui bolnav canceros tratat „în altă parte“. Bolnavul neoplazic tratat, care ar trebui în mod deosebit menajat psihic, se vede adesea purtat în mod nejustificat de la o instituție medicală la alta.

În concluzie, dispensarizarea bolnavului oncologic constituie o etapă deloc neglijabilă în relația medic-bolnav canceros, domeniu în care se comit încă numeroase greșeli, multe din ele bazîndu-se pe concepția profund dăunătoare, fatalistă, a incurabilității cancerului. Atragem atenția asupra importanței faptului că medicul trebuie să cîștige încrederea bolnavului, pentru a nu-l lăsa în derută în intervalul de timp dintre controalele postterapeutice, momente psihologice în care bolnavul cuprins de descurajare poate „cădea în plasa“ șarlatanilor. Aceștia, cu o „medicație“ indiferentă, refac psihologia bolnavului și își revendică integral succesul supraviețuirii, care poate se datorește de fapt tratamentelor oncologice făcute anterior sau evoluției naturale a bolii (se cunoaște evoluția de lungă durată, în condiții bune de viață a unor localizări neoplazice).

*
* *

Din datele prezentate, rezultă în mod indubitabil complexitatea problematicii, pe care o pune medicului bolnavul neoplazic, indiferent de specialitate, de locul ocupat de acesta în ierarhia organizării sanitare. Rezultă de asemenea greșelile care se comit, multe din ele mai frecvent datorită orientării conceptual greșite a corpului medical față de cancer, dar și a necunoașterii celor mai recente achiziții în domeniul biologiei acestei boli, a posibilităților de diagnostic și de tratament.

Considerăm că este necesară o schimbare de optică atît a medicilor, cît și a publicului, printr-o educație oncologică bine condusă.

II.

PRINCIPIILE METODELOR TERAPEUTICE ACTUALE ÎN CANCER

1.

Tratamentul chirurgical al cancerului

I. CHIRICUŢĂ; M. RIŞCĂ

În istoria tratamentului bolii canceroase, chirurgia ocupă locul cel mai vechi. Deşi se adresează unui domeniu presărat încă cu multe necunoscute, exereza chirurgicală rămîne şi în prezent terapeutica cea mai eficace şi verificată pentru multe tumori maligne solide, dar rolul şi locul pe care îl ocupă la ora actuală în contextul terapeutic s-a schimbat radical.

În urmă cu 2 400 de ani, Hipocrate a fost primul care a descris unele forme de cancer, formulînd şi termenul de „carcinom". Nu au rămas însă scrieri din care să rezulte concepţia despre boală din acea epocă, dar se pare că ea a persistat pînă în secolul II al erei noastre, cînd Galen a făcut o clasificare a tumorilor şi a considerat cancerul ca fiind manifestarea locală a unei boli generale, provocată — potrivit părerii lui Galen — de un exces de bilă neagră. Concepţia lui a dominat şi influenţat atitudinea terapeutică pînă la începutul secolului al XVIII-lea, minimalizînd rolul tratamentului chirurgical. Conform acestei concepţii, extirparea unei tumori care nu este altceva decît manifestarea locală a unei boli generale, nu poate aduce bolnavului nici un beneficiu.

În anul 1704 Valsalva emite o ipoteză cu totul opusă teoriei lui Galen, în care susţine că boala este la început localizată şi deci perfect curabilă prin extirparea chirurgicală, generalizarea nefiind altceva decît consecinţa progresiunii bolii (Fisher, 1977).

Combaterea concepţiei lui Galen a avut ca rezultat nu numai reconsiderarea tratamentului chirurgical, dar ceea ce este mai important, a scos în evidenţă importanţa diagnosticului precoce în vederea instituirii unui tratament eficient.

Scanned with OKEN Scanner

După ce Virchow a formulat în 1860 teoria potrivit căreia ganglionii limfatici joacă rolul de barieră, oprind celulele tumorale desprinse din tumoarea primară, chirurgia cancerului a făcut un important pas înainte, creîndu-se bazele științifice pentru „chirurgia de teritoriu limfatic" (extirparea în bloc a tumorii, împreună cu vasele și ganglionii limfatici sateliți).

Pe măsură ce tehnicile chirurgicale s-au perfecționat, iar mortalitatea operatorie a scăzut ca urmare a progreselor făcute în anestezie și reanimare (descoperirea transfuziei de sînge, a sulfamidelor, antibioticelor etc.), chirurgia de teritoriu limfatic (a cărei valoare a fost întrevăzută și susținută printre primii în lume de Thoma Ionescu încă din 1902 pentru chirurgia cancerului colului uterin) a luat o amploare fără precedent. S-a crezut că prin extinderea la maximum a exerezei s-ar putea obține chiar vindecarea bolnavilor cu stadii avansate ale bolii. S-au pus astfel la punct tehnici numite superradicale, cum ar fi mastectomia superradicală, exenterațiile pelviene și unele chiar exagerate, cum ar fi hemicorporectomia (în cancerul de col uterin stadiul IV — operația lui Kennedy). După entuziasmul inițial față de unele rezultate obținute în special în cancerul colului uterin prin tehnica pelvectomiilor pusă la punct de Brunschwig, chirurgia superradicală a bătut pasul pe loc, pentru ca astăzi să fie aproape complet abandonată. Fundamentarea chirurgiei cancerului numai pe principii anatomice nu a dus la rezultatele scontate. Cu toate succesele incontestabile obținute (uneori cu prețul unor mutilări anatomice și funcționale inacceptabile), tratamentul chirurgical bazat numai pe principii anatomice nu mai poate reprezenta linia de dezvoltare pentru viitor, deoarece progresele obținute în cunoașterea biologiei cancerului, a istoriei lui naturale, au demonstrat că tumoarea canceroasă nu mai poate fi considerată pur și simplu ca un corp străin, tolerat de gazdă. S-a dovedit că între tumoare și organism se creează o relație extrem de complexă (relația tumoare-gazdă) în cadrul căreia organismul influențează dezvoltarea tumorii, iar îndepărtarea tumorii modifică la rîndul ei comportamentul organismului. Aceste relații, în special de ordin imunologic, sînt în prezent foarte intens studiate și constituie bazele biologice pe care începe să se clădească tratamentul chirurgical actual al cancerului.

Chirurgia oncologică bazată numai pe principii anatomice rezolvă în multe cazuri tumoarea, dar nu și boala în ansamblul ei. Se știe că există tumori maligne care diseminează frecvent chiar și în stadiile clinic incipiente (melanomul malign, carcinoamele bronșice cu celule mici, în boabe de ovăz, osteosarcomul, seminoamele etc.), ceea ce creează o neconcordanță între stadiul clinic și cel real al bolii. La cancerele mamare în stadiul I clinic, există frecvent o invazie microscopică a ganglionilor limfatici regionali (mergînd pînă la 40% din cazuri), invazie care clinic nu poate fi pusă în evidență. Aceeași situație se întîlnește în cancerul rectal cu aspect clinic strict localizat sau la cancerul gastric. Dacă se ia în considerare și faptul că în timpul manevrelor chirurgicale de exereză a organului bolnav se mobilizează inevitabil în circulație celule canceroase din care o parte pot deveni focare de metastaze create de actul operator, apare de la sine înțeles că extirparea chirurgicală ca act terapeutic izo-

lat, oricît de largă ar fi, nu conferă siguranța absolută a unei vindecări definitive.

Dacă se are în vedere și faptul că există unele cancere inițial multiple și diseminate (boala Hodgkin, limfo- și reticulosarcoamele), unde extirparea unei adenopatii aparent unice nu rezolvă cu nimic boala generală, de sistem, pe care uneori o poate chiar agrava prin perturbarea relației tumoare-gazdă, se înțelege mai bine importanța responsabilității pe care și-o asumă chirurgul în fața unei boli atît de complexe.

De aici derivă limitele și rezervele în ceea ce privește eficiența tratamentului chirurgical cel puțin pentru unele forme clinice ale cancerului; tot astfel se justifică obligativitatea de a recurge de cele mai multe ori la completarea tratamentului chirurgical cu alte metode (radioterapie, chimio-hormonoterapie și imunoterapie), optînd astfel pentru tratamentul complex; cu alte cuvinte, chirurgia își amplifică succesele numai în cadrul tratamentului complex. Chirurgul care abordează chirurgia cancerului trebuie să cunoască bine biologia bolii, particularitățile fiecărei localizări, să fie familiarizat cu noțiuni de endocrinologie, genetică și imunologie. Chirurgia oncologică este deci o specialitate individualizată nu atît din punctul de vedere al tehnicilor operatorii (care desigur au și ele un rol foarte important), cît mai ales prin complexitatea problemelor pe care trebuie să le descifreze în cadrul unei colaborări multidisciplinare.

De fapt, progresele terapeutice reale care au fost obținute în ultimele decenii nu au fost rezultatul perfecționării la maximum a unei singure modalități de tratament, ci a abordării multidisciplinare a bolii canceroase sub toate aspectele ei (Shafir, 1985).

In fiecare ramură a medicinii care se ocupă de tratamentul cancerului a existat tendința de a se forma subspecialități care cu timpul au devenit independente și care împreună cu cercetarea fundamentală și experimentală au dus la crearea oncologiei ca disciplină de sine stătătoare. Astfel, oncologia radiologică s-a desprins de radiologia diagnostică după descoperirea potențialului citodestructiv al radiațiilor, iar oncologia medicală a luat naștere după descoperirea substanțelor citostatice (Douglass, 1983).

Chirurgia cancerului, în schimb, deși este cea mai veche terapeutică oncologică și continuă să rămînă în multe cazuri și cea mai eficace, a ignorat pînă nu de mult progresele făcute în celelalte domenii ale oncologiei și nu a fost recunoscută ca o specialitate separată. Chirurgul oncolog, sau mai corect oncologul chirurg este un produs al ultimilor ani și s-a născut din necesitatea de a scoate chirurgia cancerului din canoanele principiilor învechite, localiciste, mecaniciste și de a o adapta și integra în tratamentul modern, multidisciplinar al bolii.

După cum afirmă Lawrence (1979) chirurgul oncolog:

1) este un chirurg specializat în chirurgia unuia sau mai multor organe, care a fost instruit și a dobîndit o experiență deosebită în domeniul oncologiei, căreia îi consacră întreaga sa activitate;

2) are posibilitatea și calificarea de a face intervenții care de obicei nu sînt la îndemîna chirurgului general;

3) poate selecționa din multitudinea de tehnici chirurgicale pe cea mai potrivită într-un caz dat, chiar dacă el însuși nu o utilizează, dar o recomandă ca fiind cea mai utilă;

4) privește actul chirurgical nu ca pe un act teraputic izolat, ci în perspectiva efortului complex pentru obținerea unei vindecări totale, în care tehnica operatorie utilizată nu este decît una din multiplele proceduri terapeutice la care este supus bolnavul;

5) posedă cunoștințe aprofundate în legătură cu istoria naturală a numeroase localizări ale cancerului, fiind totdeauna mai bine informat decît medicii care nu se ocupă în mod special cu aceste entități. Situația poate fi asemănată, pînă la un anumit punct, cu cea a unui chirurg general care și-a îndreptat atenția și preocuparea profesională spre patologia chirurgicală a unui singur organ sau a unui domeniu mai restrîns al chirurgiei cum ar fi chirurgia traumatismelor, arsurilor etc.;

6) chirurgul oncolog poate sfătui chirurgul general în legătură cu momentul efectuării unei intervenții chirurgicale și a tehnicii celei mai potrivite.

Chirurgia oncologică este în prezent justificată cu atît mai mult cu cît conceptele legate de biologia bolii canceroase și posibilitățile terapeutice, altele decît cele chirurgicale, se modifică, se dezvoltă și se îmbogățesc rapid (Williams, 1979).

Asta nu înseamnă excluderea chirurgului general din tratamentul bolii canceroase, dar acesta va trebui să depună un efort susținut pentru a-și apropia noțiunile de bază despre biologia cancerului, să cunoască bine limitele și pericolele unei intervenții intempestive și insuficiente, să cunoască rolul și locul care revin actului chirurgical în cadrul tratamentului complex al bolii, să cunoască foarte bine și să fie familiarizat cu tehnicile de exereză largă, oncologică.

Fiecare localizare a bolii canceroase are caracteristici biologice distincte, pe care chirurgul oncolog trebuie să le cunoască pentru a nu face greșeli. Spre exemplu:

— utilizarea bisturiului alb și anestezia locală prin infiltrație peritumorală cu novocaină sau xilină sînt contraindicate în melanoamele maligne, deoarece este știut că celulele melanice au o aderență foarte redusă între ele; în consecință, orice traumatism local facilitează diseminarea. Pentru acest motiv, extirparea tumorilor melanice se va face numai sub anestezie generală sau tronculară și numai cu bisturiul electric la distanță de 4—5—10 cm de marginile vizibile ale tumorii (zonă de securitate). Bineînțeles că această zonă nu poate fi respectată în toate cazurile, în special în melanoamele feței. În acest caz, însă, tratamentul devine mult mai complicat și depășește posibilitățile unui chirurg nefamiliarizat cu acest capitol de patologie;

— în cancerul mamar „în puseu evolutiv" (PEV) chiar dacă tumoarea este în stadiul clinic I, deci aparent perfect operabilă, tratamentul nu se va începe niciodată cu actul chirurgical care cu siguranță va grăbi diseminarea. Puseul evolutiv nu poate fi însă descoperit întotdeauna la examenul clinic, dar este ușor de diagnosticat pe o mamografie executată și interpretată de un radiolog experimentat sau printr-un examen termografic. În aceste situații, se va urmări în primul rînd frînarea puseului evolutiv prin alte mijloace (iradierea tumorii și regiunilor ganglionare satelite, castrarea chirurgicală sau radiologică (dacă femeia este tînără) pentru corectarea unei hiperfoliculinemii și

chimioterapia cu citostatice (chimioterapie neoadjuvantă). Exereza chirurgicală nu intră în discuţie decît după stingerea procesului evolutiv acut;

— în cancerul invaziv al colului uterin rezultatele sînt mai bune după un tratament combinat radio-chirurgical (radium-aplicaţie endocervicală şi vaginală) urmat la 4—8 săptămîni de limfadeno-histerocolpectomie (histerectomia lărgită). În cazul în care examenul histologic amănunţit al tuturor pieselor extirpate pune în evidenţă cuiburi neoplazice nesterilizate prin iradierea preoperatorie, radioterapia externă postoperatorie devine obligatorie.

Aplicaţia de radium preoperator uşurează exereza chirurgicală, deoarece poate steriliza oncologic nu numai colul uterin, ci şi parametrele, în special pediculul subureteral, a cărui 1/3 externă (care înglobează nervii vezicii) nu este recomandabil să fie înlăturată;

— extirparea parametrelor infiltrate neoplazic fără o iradiere prealabilă va determina o diseminare rapidă postoperatorie a cancerului în întreg ţesutul conjunctiv pelvian restant;

— cancerul colului uterin este aproape totdeauna infectat. Iradierea preoperatorie are un efect de sterilizare atît oncologică, cît şi a procesului infecţios supraadăugat, uşurînd în felul acesta intervenţia chirurgicală ulterioară şi evoluţia postoperatorie.

Chirurgul îşi asumă deci o mare responsabilitate morală în indicaţia şi efectuarea actului terapeutic. Succesul tehnic de moment nu scuză cu nimic un insucces îndepărtat dacă indicaţia şi executarea exerezei nu au fost corecte. Chirurgul care recomandă sau efectuează o intervenţie chirurgicală trebuie să fie convins că soarta bolnavului canceros (în stadii curabile) este hotărîtă de primul tratament aplicat cu tactica şi strategia fixată cu intenţie de radicalitate. Dacă indicaţia terapeutică a fost greşită şi dacă tratamentele propuse au fost conduse incompetent, şansele de vindecare vor fi mult diminuate.

1.1. Principiile actuale ale chirurgiei cancerului

• În majoritatea localizărilor bolii canceroase, diagnosticul de certitudine este numai cel histopatologic. Nu se va proceda niciodată la o operaţie radicală (care este de obicei mutilantă), fără a avea certitudinea malignităţii. În marea majoritate a cazurilor această certitudine este oferită numai de anatomo-patologul care interpretează o biopsie recoltată de chirurg. Interpretarea corectă a unei biopsii presupune însă şi recoltarea corectă a fragmentului de ţesut sau de organ care urmează să fie examinat. În timpul prelevării biopsiei, chirurgul nu trebuie să uite eventualitatea ca pe locul intervenţiei să se aplice ulterior alte proceduri terapeutice, inclusiv exereza chirurgicală. Din acest motiv, este esenţial ca locul inciziei să poată fi inclus în viitorul cîmp operator, cu atît mai mult cu cît există adesea tendinţa de contaminare a cicatricei de biopsie, cu celule neoplazice.

Majoritatea tumorilor sînt accesibile practicării biopsiei directe sau prin foraj, puncţiei bioptice, sau cel puţin examenului citologic exfoliativ

(ultimelor două examinări li se contestă posibilitatea certificării cu certitudine a malignităţii, care să permită o exereză largă).

Pentru tumori cu potenţial crescut de diseminare (cancerul mamar, melanomul malign), chirurgul este obligat să utilizeze biopsia intraoperatorie (biopsie extemporanee la gheaţă), care oferă un grad mare de securitate oncologică, deoarece traumatizarea bioptică a tumorii poate fi urmată imediat de intervenţia chirurgicală largă, radicală.

În mod cu totul excepţional, cînd biopsia este practic imposibil de făcut şi cînd există la îndemînă alte examinări paraclinice de orientare, cum ar fi radiografia şi puncţia bioptică pozitivă în cazul osteosarcoamelor, iar evoluţia clinică pledează şi ea pentru malignitate, se poate trece la intervenţia chirurgicală radicală cu un examen histologic intraoperator, existînd totuşi pericolul erorii de diagnostic şi practicării unor operaţii mutilante inutile.

În orice caz, examenul clinic singur nu este niciodată suficient pentru precizarea malignităţii. Bazarea exclusiv pe acest examen riscă să ducă la comiterea unor grave greşeli.

Astfel, se cunosc cazuri la care s-a practicat o amputaţie largă de rect pentru o perirectită inflamatorie stenozantă de tip Küss, pe simplul motiv că simptomatologia era oarecum foarte apropiată de cea a cancerului rectal. Se cunosc de asemenea bolnave la care s-a practicat mastectomia lărgită pentru chiste mamare supurate, mastite plasmocitare sau tumori filode, afecţiuni benigne, dar cu simptomatologie similară tumorilor maligne ale sînului. Existenţa unei confirmări histopatologice intraoperatorii a malignităţii ar fi evitat în aceste cazuri operaţiile mutilante, înlocuindu-le cu intervenţii conservatoare.

Biopsia extemporanee are şi avantajul de a permite chirurgului să verifice intraoperator direcţiile de extindere a procesului tumoral, exereza operatorie urmărind ca o umbră procesul tumoral, permiţîndu-se astfel extirparea lui în totalitate. Cu alte cuvinte, biopsia intraoperatorie permite chirurgului ca, evitînd o tehnică stereotipă, să practice o chirurgie dirijată şi adaptată topografiei reale a procesului canceros.

Existenţa unui laborator de histopatologie cu personal foarte calificat şi prevăzut cu aparatura necesară biopsiei extemporanee este deci absolut indispensabilă unui serviciu chirurgical care are şi obligaţia sau preocuparea de a opera bolnavi canceroşi. În lipsa lui, chiar şi chirurgul cel mai bine pregătit poate fi pus în situaţia unui comandant de navă lipsit de busolă.

Chirurgul care practică o biopsie este obligat să cunoască şi situaţiile în care biopsia devine şi act terapeutic cu intenţia de radicalitate. Exemplul cel mai concludent este oferit de tumorile melanice şi carcinomul intraepitelial al colului uterin. Excizia bioptică a unei tumori pigmentate suspectă de malignitate poate fi considerată şi ca exereză radicală dacă au fost respectate anumite reguli (anestezie tronculară sau generală, extirparea tegumentului peritumoral la 5 cm distanţă de conturul leziunii dacă este situată pe corp şi la 2,5 cm la obraz). În tratamentul cancerului colului uterin, chirurgul este din ce în ce mai frecvent pus în situaţia de a elucida natura unor leziuni pe care colposcopia, citologia exfoliativă sau biopsia fragmentară le consideră suspecte. În aceste cazuri, dacă procesul malign nu a depăşit membrana bazală

(carcinom intraepitalial), extirparea leziunii în totalitate poate fi considerată ca fiind radicală. Se știe însă că diagnosticul histologic de leziune intraepitelială nu poate fi luat în considerare decît după examinarea microscopică amănunțită a întregii leziuni (aspectele intraepiteliale pot fi adesea expresia marginală a unei leziuni invazive). Diagnosticul de certitudine se va face deci numai pe o piesă de conizație, la care secțiunea depășește limitele tumorii și este făcută în țesut sănătos. Dacă aceste reguli sînt respectate, biopsia (conizația) poate fi considerată și ca act terapeutic radical.

- Vor fi operate numai acele localizări și acele stadii la care practica oncologică a arătat că pot beneficia de tratamentul chirurgical.

Localizările sau stadiile care au șanse egale sau mai mari de vindecare prin alte tratamente (radioterapie, chimioterapie) nu vor fi operate sau vor fi operate numai după ce devin „chirurgicale" prin aplicarea celorlalte tratamente indicate. În aceste cazuri, actul chirurgical este doar unul din etapele unui tratament multidisciplinar, cunoscut sub numele de tratament complex sau combinat al cancerului.

- Localizările chirurgicale ale cancerului nu vor fi operate în plin puseu evolutiv. Practica intervenției chirurgicale este contraindicată în aceste situații, deoarece riscul de disemnaire este foarte mare. Cum aproximativ 8—10% din cancere pot fi surprinse în puseu evolutiv, prudența este bine motivată. În aceste situații, prima măsură terapeutică urmărește stabilizarea, frînarea evoluției tumorii, prin alte mijloace decît cele chirurgicale (radioterapie, chimioterapie, hormonoterapie), natura tratamentului ales depinzînd de localizare.

- Operațiile oncologice se deosebesc de operațiile chirurgiei generale prin gradul de extindere a exerezei. În general, se extirpă în bloc atît organul lezat, cît și țesutul conjunctiv înconjurător și stațiile ganglionare limfatice. Chirurgia oncologică nu este deci o chirurgie de organ, ci una de teritoriu limfatic.

Principiul chirurgiei de teritoriu limfatic în cancer — propus încă de la începutul secolului de chirurgul român Thoma Ionescu — este astăzi unanim admis.

Acest principiu este indicat mai ales în cancerele chirurgicale limfofile, care diseminează cu predilecție pe cale limfatică și cu malignitate în primul rînd loco-regională (cancerele sînului, stomacului, colonului, rectului, tiroidei etc.).

În cazul cancerelor care diseminează în special pe cale vasculară sangvină (osteosarcomul, fibrosarcomul etc.) necesitatea extirpării ganglionilor limfatici este discutabilă și chiar contestabilă.

În ultimii ani se discută din ce în ce mai mult în legătură cu utilitatea și necesitatea extirpării de principiu a teritoriului limfatic tributar organului cancerizat, mai ales acolo unde chirurgul nu constată la o palpare atentă intraoperatorie ganglioni hipertrofiați și duri, deci suspecți de malignitate. Aceste discuții se bazează pe unele cercetări imunologice care au arătat că tumoarea primară induce procese de apărare antitumorală în ganglionii limfatici prin care se formează un adevărat baraj protector (imunologic și nu mecanic, cum se credea în trecut) în fața diseminării canceroase. Această ipoteză este confirmată și de clinica

Scanned with OKEN Scanner

umană prin examinările microscopice ale ganglionilor limfatici extirpați în bloc cu organul cancerizat. În numeroase cazuri, examenul histologic al ganglionilor la care nu se constată celule tumorale pune în evidență modificările microscopice care sugerează prezența unei reacții imune de apărare. Ipoteza este deci ispititoare, dar atîta vreme cît nu există la îndemînă nici o metodă care să surprindă metastazele ganglionare incipiente, microscopice, neînsoțite încă de modificări vizibile sau palpabile, ea nu poate fi transpusă în practica curentă.

Este preferabil ca în cancerele de col uterin, rect, colon, stomac, plămîn, sîn etc., unde ganglionii se află în regiuni anatomice imposibil sau greu de palpat la controalele postoperatorii (fosa obturatorie, arterele mezenterice, ganglionii peripancreatici și ai hilului hepatic, mediastinali și chiar axilari), să se practice sistematic îndepărtarea întregii rețele limfatice abordabile exerezei o dată cu îndepărtarea organului cancerizat. Lăsarea pe loc a acestor ganglioni, în speranța că ar putea juca un rol protector de baraj imunologic, duce la riscul ca adenopatia canceroasă, microscopică și nepalpabilă intraoperator, să evolueze spre adenopatii invazive, inextirpabile ulterior.

În localizările canceroase cu teritorii ganglionare ușor palpabile, cum ar fi cancerul buzei, limbii, cancerele cutanate etc. nu se va practica limfadenectomia sistematică profilactică decît la bolnavii al căror nivel de educație sanitară este scăzut și care nu oferă garanția unei supravegheri periodice la intervale de 3—4 luni. La ceilalți bolnavi se va practica limfadenectomia la primul semn de invazie canceroasă ganglionară depistată cu ocazia controalelor riguroase postoperatorii. Această conduită impune însă un sistem de evidență foarte bine organizat, care să reflecte, corect și la zi, starea bolnavilor. Este de dorit ca urmărirea postoperatorie a cazurilor să fie făcută chiar de chirurgul oncolog care a tratat bolnavul, deoarece nici un alt medic nu cunoaște mai bine situația reală a cazului.

Melanomul malign (cancer cu multiple implicații hormonale și imunologice) necesită o discuție specială. Unii autori recomandă și practică sistematic chirurgia de teritoriu limfatic într-un singur timp, extirpînd în bloc tumoarea primară, tegumentul învecinat pe o distanță apreciabilă (cu o rază între 5—10 cm) și ganglionii sateliți. Alți autori recomandă ca limfadenectomia să fie efectuată într-un al doilea timp, după 15—30 zile de la extirparea leziunii primare; în acest interval, celulele melanice rămase în rețeaua limfatică situată în afara zonei tegumentare extirpate, vor migra și se vor colecta în aria ganglionară satelită. În lipsa acestor ganglioni, celulele melanice se vor drena prin căi vicariante spre rețele limfatice de ordinul II sau III, adesea greu de abordat chirurgical (pentru membrul inferior releul limfatic II și III este format de ganglionii iliaci, iar pentru membrul superior ganglionii supraclaviculari sau mediastinali).

În melanomul malign fără adenopatii palpabile clinic, se poate renunța la limfadenectomia profilactică, presupunînd că ganglionii indemni pot asigura un baraj imunologic eficient; chiuretajul ganglionar se va practica însă imediat ce apar ganglioni palpabili. Controalele postterapeutice, după extirparea tumorii primare, sînt deci obligatorii.

• Chirurgia cancerului trebuie să respecte principiul ablastiei și antiblastiei.

Această noțiune s-a concretizat în chirurgia oncologică prin analogie cu principiile care se aplică în chirurgia proceselor septice, unde extirparea trebuie să se facă „în vas închis“, abcesul fiind înlăturat în totalitate, fără lezarea membranei piogene care îl circumscrie. Spargerea acestei bariere fiziologice de apărare poate duce la diseminarea procesului supurativ.

Pentru ca extirparea unei tumori maligne să se facă în condiții de ablastie, care să evite diseminarea celulelor canceroase în timpul actului operator, se recomandă respectarea următoarelor reguli:

— a) în timpul intervenției chirurgicale se va evita traumatizarea tumorii prin apăsare, tracțiune sau secțiuni efectuate în plin proces tumoral. Există numeroși autori care au studiat citemia canceroasă în venele eferente tumorii în timpul exerezei chirurgicale, constatînd că în momentul mobilizării tumorii această citemie este foarte exprimată;

— b) înainte de a ataca organul cancerizat, se vor intercepta prin ligaturi și secțiuni toți pediculii vasculari (în special cei venoși) care irigă sau drenează organul supus exerezei; în chirurgia cancerelor gastrice, colice, rectale, pulmonare, testiculare, ovariene etc., tehnicile operatorii trebuie să țină seama de acest deziderat. Nerespectarea acestui principiu de tehnică chirurgicală scade șansele de vindecare, din cauza metastazelor ce pot fi provocate chiar de actul operator;

— c) în chirurgia cancerului (în special a localizărilor cu potențial înalt de metastazare) se indică folosirea bisturiului electric, care s-a dovedit net superior bisturiului „alb“; se consideră că primul interceptează vasele sangvine și limfatice pe care le trombozează imediat prin coagulare, pe cînd bisturiul obișnuit le lasă deschise, favorizînd astfel atît scurgerea în plagă a celulelor canceroase prin vasele ce vin din tumoare, cît și vehicularea lor în circulația generală prin vasele rămase deschise în zona operată (Heitz-Boyer).

Folosirea bisturiului electric este indicată în special în melanomul malign, fibrosarcoame, cancerul vulvar, cancerul anorectal cu invazia perineului, precum și în unele cancere ale feței, gîtului și sînului; în aceste localizări, electrochirurgia s-a impus prin rezultatele terapeutice mai bune în timp;

— d) în unele localizări ale cancerului care beneficiază de un tratament combinat radio-chirurgical, iradierea preoperatorie reduce mult pericolul diseminării în timpul intervenției de exereză, prin scleroza pe care o determină și prin diminuarea vitalității celulelor tumorale. Exemplul cel mai concludent îl oferă cancerul colului uterin, iar în ultima vreme cancerele recto-colonului;

— e) s-au încercat și se mai încearcă încă intervențiile chirurgicale în condiții de antiblastie, prin folosirea citostaticelor pe cale sistemică atît intra-, cît și postoperator. Scopul acestui tratament este de a diminua riscul de diseminare prin distrugerea de către agentul citostatic a celulelor canceroase vehiculate în circulația generală în urma traumatismului operator.

Antiblastia nu și-a dovedit încă eficacitatea, deoarece la ora actuală nu dispunem încă de substanțe citostatice elective pentru diversitatea mare a tumorilor maligne.

În serozitatea colectată din zona cîmpului operator rămas liber după îndepărtarea tumorii se pot găsi celule canceroase scurse din plagă prin vasele sangvine și limfatice deschise de actul operator. Aceste celule sînt distruse în cea mai mare parte prin procesul supurativ aseptic inerent evoluției postoperatorii, sau pur și simplu nu reușesc să se grefeze în plagă, fiind anihilate de reacția imunologică a gazdei; există însă cazuri de diseminări canceroase în cicatricea operatorie și în special în jurul locurilor unde au fost plasate tuburile de drenaj. Inocularea plăgii prin secrețiile drenate la acest nivel, este evidentă.

Pentru îndepărtarea celulelor rămase libere pe suprafața sîngerîndă a plăgilor operatorii, s-au propus diferite procedee ce variază în funcție de localizarea cancerului.

S-a recomandat astfel, ca, după efectuarea unei mastectomii radicale, să se spele cîmpul operator cu o soluție foarte diluată de substanțe citostatice, dar procedeul nu a dat rezultate și a fost abandonat în primul rînd din cauza efectului caustic.

Metoda cea mai bună constă în spălarea plăgii cu un jet puternic și abundent de ser fiziologic. Spălarea plăgii are și avantajul de a îndepărta cheagurile și micile fragmente tisulare rămase libere în cîmpul operator și care pot favoriza infecția.

Chirurgia oncologică nu se adresează numai organului cancerizat și ganglionilor tributari acestuia, ci și metastazelor la distanță.

Deși se consideră că prezența metastazelor este echivalentă cu inoperabilitatea, există totuși situații în care chirurgia cu intenție de radicalitate își are indicațiile ei și în aceste cazuri; indicațiile se referă în primul rînd la metastazele unice, hepatice, pulmonare sau cerebrale, care se manifestă clinic după o perioadă îndelungată de vindecare aparentă.

Există situații în care chiar și prezența mai multor noduli metastatici poate indica actul chirurgical cu intenție de radicalitate. Este vorba de metastaze multiple cu timp de dublare prelungit și care survin la un bolnav considerat vindecat din punct de vedere al tumorii primare, sau de metastaze subcutanate care pun probleme cosmetice, sau chiar de metastaze intestinale care se manifestă prin simptome ocluzive sau hemoragice.

Pentru a surprinde recidivele sau metastazele localizate în cavitatea peritoneală, înainte de a deveni inextirpabile, s-a propus așa-numita operație de „second-look“, adică o a doua privire în zona operată (Wagensteen). Preconizată și aplicată la început pentru cancerele stomacului, operația de „second-look“ și-a găsit o largă aplicabilitate în cancerul ovarian.

Ideea de la care s-a pornit se bazează pe presupunerea că este mai ușor și mai eficace să se extirpe o microrecidivă care nu are încă un răsunet clinic, decît să se intervină pe o tumoare deja manifestă. Operațiile de „second-look“ sau reintervențiile de control, se practică la intervale de 4—6 luni de la operația inițială, chiar dacă nu există nici un semn subiectiv sau obiectiv de recidivă. Dacă după 3—4 reintervenții nu

se constată nici un semn de recidivă a bolii, bolnavul se consideră ca fiind vindecat.

Practicarea reintervenţiilor de control în asociere cu chimioterapia poate să ducă la prelungiri semnificative ale duratei de viaţă, sau chiar vindecări.

În concluzie, ultimii ani au modificat radical funcţiile şi scopurile chirurgiei cancerului, care s-au amplificat şi le-au depăşit pe cele urmărite în trecut.

La ora actuală, în contextul tratamentului pluridisciplinar al cancerului, se poate vorbi de:

— chirurgia cu scop diagnostic (biopsie, stadializare);

— chirurgia cu scop curativ (chirurgie primară sau secundară după iradiere sau chimioterapie);

— chirurgia cu scop subcurativ (chirurgia de „debulking"), prin care se urmăreşte potenţarea altor proceduri terapeutice (iradiere, chimioterapie), prin reducerea masei tumorale;

— chirurgia de stadializare finală, sau de inventariere a rezultatelor obiective obţinute prin tratamentul complex al unei anumite localizări (aşa-numitele laparotomii de control);

— chirurgia cu scop paliativ (de uşurare a unor simptome supărătoare, în cazul cancerelor considerate incurabile, (Holland, 1985).

La acestea se mai pot adăuga:

— chirurgia preventivă (extirparea leziunilor benigne cu potenţial de malignizare, sau a tumorilor „in situ").

— chirurgia recidivelor după o iradiere primară cu scop curativ (mai ales pentru cancere ale laringelui, cavităţii bucale, tegumentului, colului uterin, iar mai recent în cancerele mamare mici, tratate conservativ, prin iradiere exclusivă);

— chirurgia complicaţiilor după iradiere (ocluzii intestinale, fistule vezico- sau recto-vaginale, radionecroze etc.).

Lista multiplelor funcţii ale actului chirurgical în tratamentul complex al cancerului nu se încheie însă aici. Pe măsură ce posibilităţile terapeutice devin din ce în ce mai variate (imunologice, hormonale etc.), în aceeaşi măsură se diversifică atît funcţiile intervenţiei chirurgicale, cît şi locul pe care îl ocupă în succesiunea etapelor de tratament.

Privirea de ansamblu asupra unor probleme atît de complexe nu o poate avea decît oncologul chirurg, deşi intervenţia în sine o poate efectua — uneori chiar cu mai multă tehnicitate şi îndemînare — chirurgul general, care s-a instruit în biologia unei anumite localizări canceroase. Lipsa de instruire oncologică poate provoca dezastre.

Dacă oncologia este definită drept „suma cunoştinţelor legate de tumori" (Fisher, 1984), atunci chirurgul care îşi asumă răspunderea de a extirpa un cancer nu mai poate fi simplu executant al unei anumite tehnici, ci trebuie să participe activ la elaborarea strategiei terapeutice, devenind astfel un oncolog chirurg. Cu alte cuvinte, rolul chirurgului nu mai poate fi acelaşi pe care l-a avut în epoca lui Halsted şi anume de a executa o anumită intervenţie chirurgicală cît mai repede şi cît mai larg posibil. Oncologul chirurg trebuie să ştie de ce trebuie să folosească o anumită tehnică cum o poate adopta la fiecare caz în parte,

și mai ales cînd trebuie să practice actul chirurgical în cadrul unui tratament complex. El este obligat deci să aibă o educație oncologică, cunoscînd bine principiile, tactica și strategia oncologică.

1.2. Perspectivele de viitor în chirurgia cancerului

Cercetări recente au arătat că la bolnavul canceros survine un grad mai mare sau mai redus de imunodepresie, care poate fi dată chiar de starea de malignitate. Dacă dezvoltarea unei tumori canceroase duce în final la apariția unei imunodepresii, atunci se poate imagina că, pe măsură ce crește masa tumorală, în aceeași măsură se accentuează și starea de imunodepresie.

În această situație, orice manevră terapeutică, inclusiv chirurgia, care reușește să reducă masa tumorală, poate modifica balanța imună în favoarea bolnavului (Morton, 1978).

Studiile moderne legate de biologia cancerului arată că multe tumori maligne sînt deja diseminate în momentul diagnosticului. Exereza chirurgicală, oricît de largă ar fi ea, nu va putea înlătura deci ultima celulă canceroasă din organism și boala va recidiva după un interval mai lung sau mai scurt, prin activarea micrometastazelor oculte. Extirparea tumorii primare reduce însă masa tumorală, permițînd revenirea la normal a capacității de apărare imunologică a organismului. În concepția lui Morton (1978) chirurgia cancerului poate fi considerată și ca imunoterapie, prin înlăturarea celulelor care determină imunodepresia.

Descoperirea de substanțe citostatice din ce în ce mai eficace a schimbat în ultimii ani însăși noțiunea de operabilitate. Se știe că nici iradierea și nici chimioterapia nu pot distruge tumori de dimensiuni mari. Se pare că la ora actuală efortul principal al chirurgiei oncologice trebuie să se îndrepte spre reducerea masei tumorale pînă la un număr de celule care să poată fi distruse de factorii imunologici (sau de altă natură) ai gazdei, sau prin administrarea de substanțe citostatice.

Această „chirurgie de reducere" se utilizează astăzi din ce în ce mai frecvent. Exemplul cel mai concludent este furnizat de tratamentul modern al cancerului ovarian. Mulți chirurgi consideră încă și în prezent drept inoperabil și depășit un caz la care intraoperator se constată prezența de metastaze multiple abdominale și contraindică exereza. S-a dovedit însă că reducerea maselor tumorale la minimum posibil (2 cm diametru) urmată de chimioterapie intraperitoneală și sistemică, precum și de o urmărire riguroasă, cu efectuarea periodică de reintervenții de control, poate nu numai să prelungească viața bolnavei, dar chiar să obțină și vindecări.

În acest tratament secvențial (chirurgie-chimioterapie-reintervenții de control-radioterapie) actul chirurgical este numai o etapă terapeutică, pierzîndu-și rolul și importanța pe care l-a avut în trecut.

Putem anticipa încă de pe acum că în viitor, cînd se va cunoaște mai bine asocierea corectă a substanțelor anticanceroase, cînd vor fi sintetizați agenți citostatici mai electivi și mai puțin toxici, chirurgia va

juca numai un rol ajutător în tratamentul tumorilor solide. Pentru ca acest deziderat să devină realitate și pentru a putea asocia corect posibilitățile terapeutice actuale, este absolut necesar să se pună la punct teste biologice, markeri tumorali care să indice cu precizie cantitatea și localizarea tumorii reziduale existentă după actul operator inițial (Fisher, 1977).

Chirurgia oncologică actuală, care de trei sferturi de secol se bazează aproape în exclusivitate pe principii anatomice, nu mai poate duce la progrese terapeutice. Viitorul aparține chirurgiei oncologice bazată pe principii biologice, pe cunoașterea din ce în ce mai aprofundată a istoriei naturale, a biologiei bolii canceroase și numai în cadrul unui tratament pluridisciplinar.

În condițiile actuale, chirurgul încetează să mai fie „dirijorul orchestrei"; el devine unul din membrii orchestrei, intrînd în acțiune numai atunci cînd tactica și strategia oncologică, ce variază de la caz la caz („nu există boli, ci bolnavi"), îi permit și îi cer contribuția.

Să nu se piardă din vedere faptul că un chirurg (oricît de virtuos tehnic ar fi) poate face mai mult rău bolnavului decît un oncolog chirurg.

Bibliografie

CHIRICUȚĂ I. — Lecții de oncologie generală, 1975, 81—101 (nepublicat). Expuneri făcute la IMF Cluj în anii 1975—1976.

DOUGLASS H. O. Jr. — Why Surgical Oncology? 13th International Cancer Congress, Part A Current Perspectives in Cancer, 1983, 31—45.

EILBER F. R. — Principles of Cancer Surgery, in: Cancer Treatment de Haskel, C.M. — Editura Saunders Co. Philadelphia-London, Toronto, 1980, 8—18.

FISHER B. — The Changing Role of Surgery in the Treatment of Cancer, în: Cancer, a Comprehensive Treatise 1977, vol. 6, 401—421, Plenum Publishing Corporation.

FISHER B. — Cancer Surgery: A Commentary. Cancer Treatment Reports, 1984, *68*, 31—41.

HOLLAND J. F. — Cancer Surgery: The View from Cancer Medicine Mt. Sinai J. Med., 1985, 52, 159—160.

LAWRENCE W. Jr. — Is Surgical Oncology Really a Speciality? Arch. Surg. 1979, *114*, 659—661.

MORTON D. L. — Changing Concepts of Cancer Surgery: Surgery as Immunotherapy. Amer. J. Surg., 1978, *135*, 367—371.

SHAFIR M. — What is Cancer Surgery? Mt. Sinai J. Med., 1985, 52, 165—171.

2.

Radioterapia cancerului

N. GHILEZAN

2.1. Fizica radiaţiilor — 45

2.1.1. Tipuri şi surse de radiaţii — 45
2.1.2. Radiaţiile electromagnetice — 45
a. Caracteristici fizice — 45
b. Tehnici de iradiere — 46
b.1. Radioterapia externă — teleradioterapia — 46
b.2. Brachiterapia — 52
2.1.3. Fascicule de electroni — 56

2.2. Radiobiologie — 57

2.2.1. Interacţiunea radiaţiilor cu materia vie — 57
2.2.2. Leziuni celulare şi supravieţuirea după iradiere — 58
2.2.3. Repararea leziunilor celulare — 60
2.2.4. Radiosensibilitatea celulară şi variaţiile ei — 62
2.2.5. Acţiunea radiaţiilor asupra ţesuturilor şi organelor normale — 67
a. Resincronizarea — 70
b. Repopularea — 70
c. Repararea leziunilor — 71
2.2.6. Acţiunea radiaţiilor asupra tumorilor — 75
a. Resincronizare — 78
b. Reoxigenare — 78
c. Repopulare — 79
d. Reparare — 80

2.3. Radioterapie şi oncologie clinică — 80

2.3.1. Raportul doză-timp-volum — 81
2.3.2. Sheme de tratament — 86
2.3.3. Răspunsul la iradiere şi radiocurabilitatea — 88
2.3.4. Indicaţii terapeutice şi planul de iradiere — 88

Radioterapia oncologică sau antitumorală, una din principalele metode de tratament al cancerului, utilizează ca agent terapeutic radiațiile ionizante. Radiațiile ionizante sînt o formă de energie, care în urma absorbției, respectiv interacțiunii cu materia vie, provoacă ionizarea acesteia, de unde și numele lor, declanșînd o serie de fenomene care pot fi exploatate terapeutic.

Radioterapia modernă s-a dezvoltat în ultimii 30 de ani, în urma progreselor înregistrate simultan în trei specialități distincte: fizica radiațiilor, radiobiologie și clinica oncologică. Indicațiile corecte și limitele radioterapiei nu pot fi înțelese fără cunoașterea unor noțiuni minime din aceste domenii, în contextul cărora urmează să fie aplicată iradierea.

2.1.
Fizica radiațiilor

2.1.1.
Tipuri și surse de radiații

Radiațiile ionizante pot fi grupate în două categorii mari: electromagnetice și corpusculare. La rîndul lor, în funcție de modul de producere, radiațiile electromagnetice sînt:

a) fotoni sau raze X, care sînt produse extranuclear, în mod artificial, de o aparatură specială cum sînt generatoarele Röntgen clasice și aparatele moderne de tipul acceleratorilor liniari, betatroane sau ciclotroane;

b) raze gamma, cu origine intracelulară, poduse de elemente radioactive naturale (Radium, Radon, Poloniu) sau artificiale (izotopii radioactivi Cobalt^{60}, Cesiu^{137}).

De fapt radiațiile electromagnetice se comportă ca undă, precum și ca pachete de energie sau fotoni, dualismul corpuscul-undă explicînd multe din acțiunile lor biologice.

Radiațiile corpusculare cuprind particule subatomice ca electroni, protoni, neutroni, pimezoni, particule alfa sau nuclee atomice (Heliu, Argon). Cu excepția fasciculelor de electroni, care au o utilizare mai largă, celelalte particule — deși au proprietăți biologice foarte avantajoase — se găsesc încă în stadiu de experimentare mai mult sau mai puțin avansat, datorită prețului ridicat al aparaturii necesare pentru producerea lor.

2.1.2.
Radiațiile electromagnetice

(a) *Caracteristici fizice*

Radiațiile electromagnetice constituie 80—90% din iradierile terapeutice, diferitele moduri de aplicare fiind condiționate de caracteristicile lor fizice;

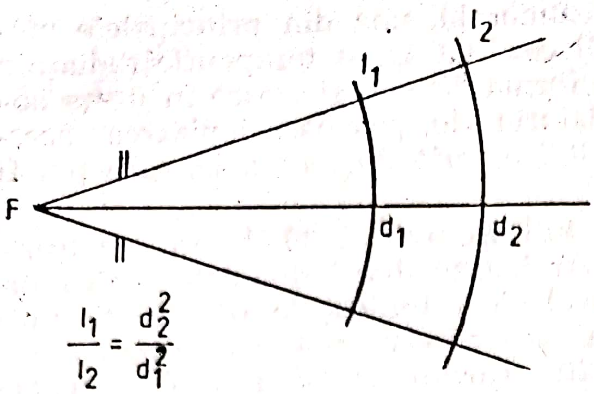


Fig. 2.1. — **Legea invers-proporționalității fluxului de fotoni cu pătratul distanței:**

$$\frac{I_1}{I_2} = \frac{d_2^2}{d_1^2},$$

unde I_1 și I_2 sînt intensitatea fasciculului de fotoni la distanța d_1 și d_2 față de sursă

Exemplu:

$I_1 = 100\%$, $d_1 = 1$ cm, $d_2 = 2$ cm

$$I_2 = \frac{I_1 \cdot d_1^2}{d_2^2} = \frac{100}{4} = 25\%$$

a.1. *Intensitatea fasciculului de radiații:* cantitatea de energie pe care un fascicul o transportă în aer este constantă, dar datorită transmiterii radiare caracteristice, intensitatea ei scade proporțional cu inversul pătratului distanței. Doza de radiații la o distanță de 2 cm față de o sursă punctiformă este astfel 25% din doza măsurată la 1 cm (fig. 2.1.).

a.2. *Absorbția radiațiilor:* la impactul fasciculului de radiații cu un mediu material are loc o cedare sau transfer de energie. Absorbția sau transferul de energie se face prin trei mecanisme:

- — *efect fotoelectric:* fotonul incident își cedează toată energia unui electron orbital, care este ejectat de pe orbită, locul lui fiind ocupat de un alt electron, de pe o orbită periferică sau exterior atomului. Acest mecanism este caracteristic energiilor inferioare, pînă la 0,5 MeV. Absorbția fotoelectrică variază cu cubul numărului atomic (Z^3), ceea ce înseamnă că elementele cu un număr atomic mare ca plumbul de exemplu, sînt puternic absorbante și pot fi folosite pentru protecție. Din același motiv, osul este mai puternic absorbant decît țesuturile moi, unul din dezavantajele radiațiilor de joasă energie;
- — *efectul Compton:* fotonul incident cedează doar o parte din energie unui electron periferic, care este expulzat de pe orbită, după care își continuă parcursul, dar cu traiectoria modificată. Efectul Compton este preponderent pentru domeniul obișnuit al radiațiilor de mare energie utilizate în prezent în radioterapie, respectiv pînă la 20 MeV și depinde mai mult de densitatea electronilor decît de numărul atomic al elementelor din mediu;
- — *generarea de perechi* intervine pentru fotoni cu energie peste 1,02 MeV, dar nu este importantă decît pentru radiații de peste 20 MeV. Trecînd în apropierea nucleului, fotonul incident se transformă într-un electron și un pozitron, fiecare cu energie de 0,51 MeV. Pozitronul este anihilat de un electron și se produc doi fotoni de 0,51 MeV.

Cantitatea de energie absorbită sau doza se măsoară în Joules/kg (j/kg), unitatea de măsură fiind numită Gray (Gy) și care înlocuiește mai vechea unitate „rad" (1 Gy = 100 rad). Unitatea R sau Röntgen măsoară capacitatea radiației de a ioniza aerul și este ceva mai mică decît rad-ul.

(b) *Tehnici de iradiere*

Tehnicile de iradiere pot fi grupate în două mari categorii: teleterapie și brachiterapie, după cum sursa de radiații este situată la *distanță de* sau *în contact cu* volumul tumoral.

b.1. *Radioterapia externă* (teleradioterapia).

În radioterapia externă distribuția radiației sau doza în mediul iradiat este dependentă de distanța față de sursă și de absorbție, care la rîndul ei este condiționată de energia fasciculului. Energia radiației, măsurată în kiloelectronvolți (keV) sau megaelectronvolți (MeV), de-

Scanned with OKEN Scanner

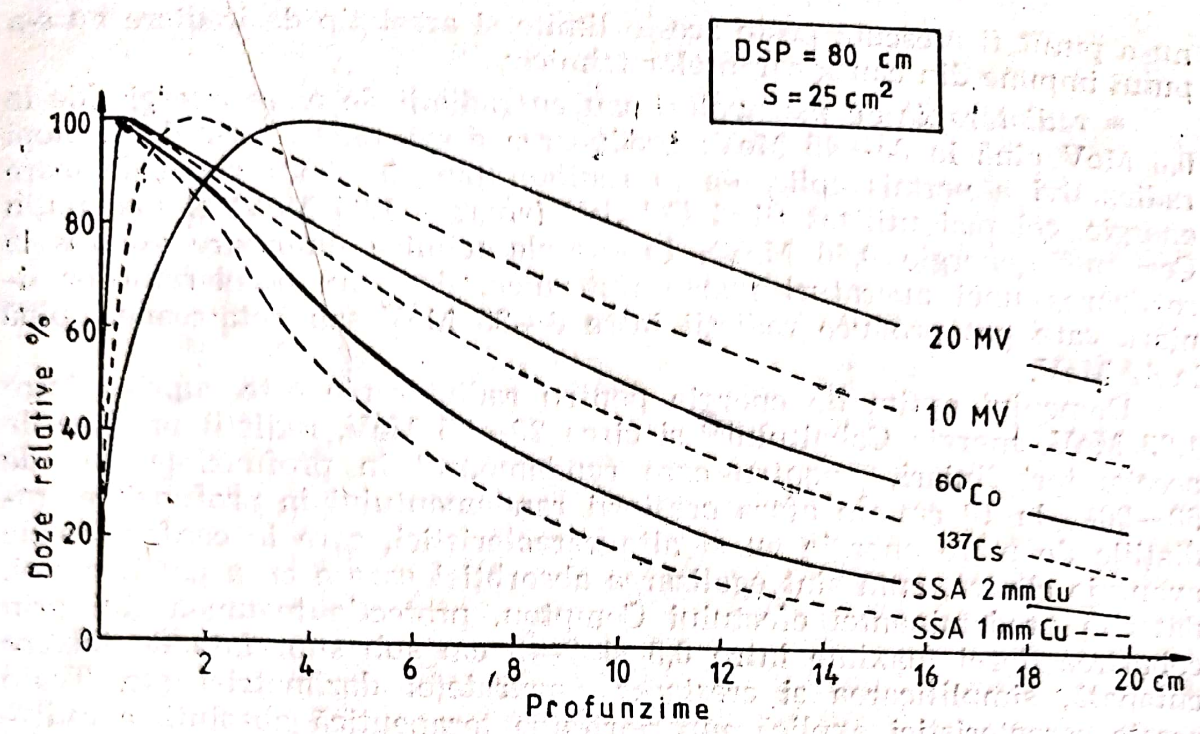


Fig. 2.2. — Variația randamentului în profunzime în raport cu energia radiației.

termină penetrabilitatea sau puterea de pătrundere a unui fascicul. Penetrabilitatea este cu atît mai mare, cu cît nivelul de energie este mai ridicat și este exprimată prin randamentul în profunzime.

Randamentul în profunzime este raportul dintre doza măsurată în axul fasciculului la o anumită profunzime și doza la poarta de intrare. Valorile randamentului în profunzime, reprezentate grafic sub formă de curbe (fig. 2.2.) sau cifric, în tabele, permit o caracterizare rapidă a fasciculului.

În raport cu nivelul de energie, radioterapia externă cuprinde următoarele forme:

• *radioterapie superficială*, cu energie între 60—160 keV. Puterea de pătrundere a acestor radiații este limitată la cîțiva centimetri, astfel că sînt folosite la iradierea leziunilor superficiale, în special cele cutanate, și a celor ușor accesibile, cum sînt tumorile colului uterin sau ale cavității bucale. Aparatele folosite sînt de tip Chaoul pentru cancerul cutanat și Schäffer-Whitte, pentru colul uterin;

• *radioterapie de ortovoltaj sau convențională*, cu energie între 160—300 kV. Pînă în anii 1950, acest tip de radioterapie a constituit principala formă de tratament și fiind produsă de aparatura Röntgen, era cunoscută și sub numele de röntgenterapie sau radioterapie clasică. La 10 cm, randamentul în profunzime este de 30—35%, ceea ce creează greutăți la iradierea tumorilor profunde, pe lîngă faptul că datorită predominenței efectului fotoelectric absorbția osoasă depășește cu mult pe cea a țesuturilor moi;

• *radioterapie de supravoltaj*, cu energie între 300—500 kV: cu toate perfecționările aduse tuburilor Röntgen clasice, energia radiației

nu a putut fi crescută peste aceste limite și acest tip de iradiere nu s-a putut impune din cauza carențelor tehnice;

- *radioterapia de megavoltaj* sau cu radiații de mare energie, de la 0,6 MeV pînă la 35—45 MeV: producerea după 1950 a primilor izotopi radioactivi a permis aplicarea în radioterapie a unor surse de mare energie, cel mai utilizat fiind $Cobalt^{60}$ (energie 1,25 MeV) și mai puțin $Cesium^{137}$ (energie 0,66 MeV). Progresele tehnice ulterioare au dus la realizarea unei aparaturi foarte puternice, de tipul acceleratorilor liniari, care pot produce radiații între 6—35 MeV sau betatroane, pînă la 42 MeV.

Domeniul optim de energie pentru radioterapie este cuprins între 1,25 MeV, energia $Cobaltului^{60}$ și circa 20—25 MeV, radiații produse de acceleratori liniari, pentru care randamentul în profunzime este de 50—80% la 10 cm. În afara creșterii randamentului în profunzime, radiațiile de mare energie au și alte caracteristici, care le conferă unele avantaje clinice, cum sînt egalizarea absorbției osoase cu a părților moi, datorită predominanței efectului Compton, protecția tegumentului prin coborîrea dozei maxime între 0,5 și 2—3 cm sub suprafața de intrare cutanată, simplificarea și creșterea acurateței dozimetriei etc. Toate aceste caracteristici explică superioritatea terapeutică absolută a radiațiilor de mare energie, aparatele de cobalt și acceleratorii liniari constituind arsenalul indispensabil al radioterapiei moderne.

Indiferent de modul de obținere sau nivelul de energie, un fascicul de radiații pentru a putea fi utilizat practic trebuie delimitat sau colimat. Colimarea conferă fasciculului o anumită formă și dimensiuni, care sînt adaptate geometriei volumului tumoral. Limitele fasciculului nu sînt niciodată liniare, deoarece concomitent cu absorbția are loc și un proces de difuziune sau împrăștiere a radiației, datorită producerii electronilor secundari și a devierii fotonilor incidenți. Din această cauză, limitele fasciculului sînt difuze și la periferie se formează o zonă de „penumbră", în care valorile iradierii scad foarte mult față de doza în axul fasciculului. Lărgimea penumbrei este o caracteristică a diferitelor aparate și mai ales a modului de colimare, importanța ei fiind mai mică pentru radiațiile de mare energie. Mărimea penumbrei trebuie cunoscută pentru a determina lărgimea utilă a fasciculului, adică dimensiunile care asigură iradierea corectă a unui anumit volum tumoral (fig. 2.3.).

Distribuția dozei în mediul iradiat este dependentă de energia radiației care condiționează absorbția și de distanța față de sursă. Reprezentarea grafică a distribuției dozei se face cu ajutorul curbelor izodoze, care sînt liniile care unesc punctele cu aceeași doză din volumul iradiat (fig. 2.3.). Curbele izodoze ale unui fascicul oferă o imagine mult mai complexă decît curba randamentului în profunzime și sînt indispensabile pentru calculul și reprezentarea corectă a iradierii, mai ales în cazul frecvent al combinațiilor de fascicule.

Cu excepția leziunilor strict superficiale și de mici dimensiuni, printr-un singur fascicul nu se poate administra în profunzime o doză suficientă pentru distrugerea unei tumori, datorită depășirii toleranței țesuturilor sănătoase supraiacente. Reacțiile cutanate sînt cu atît mai intense, cu cît energia radiației este mai mică, în aceste cazuri valoarea

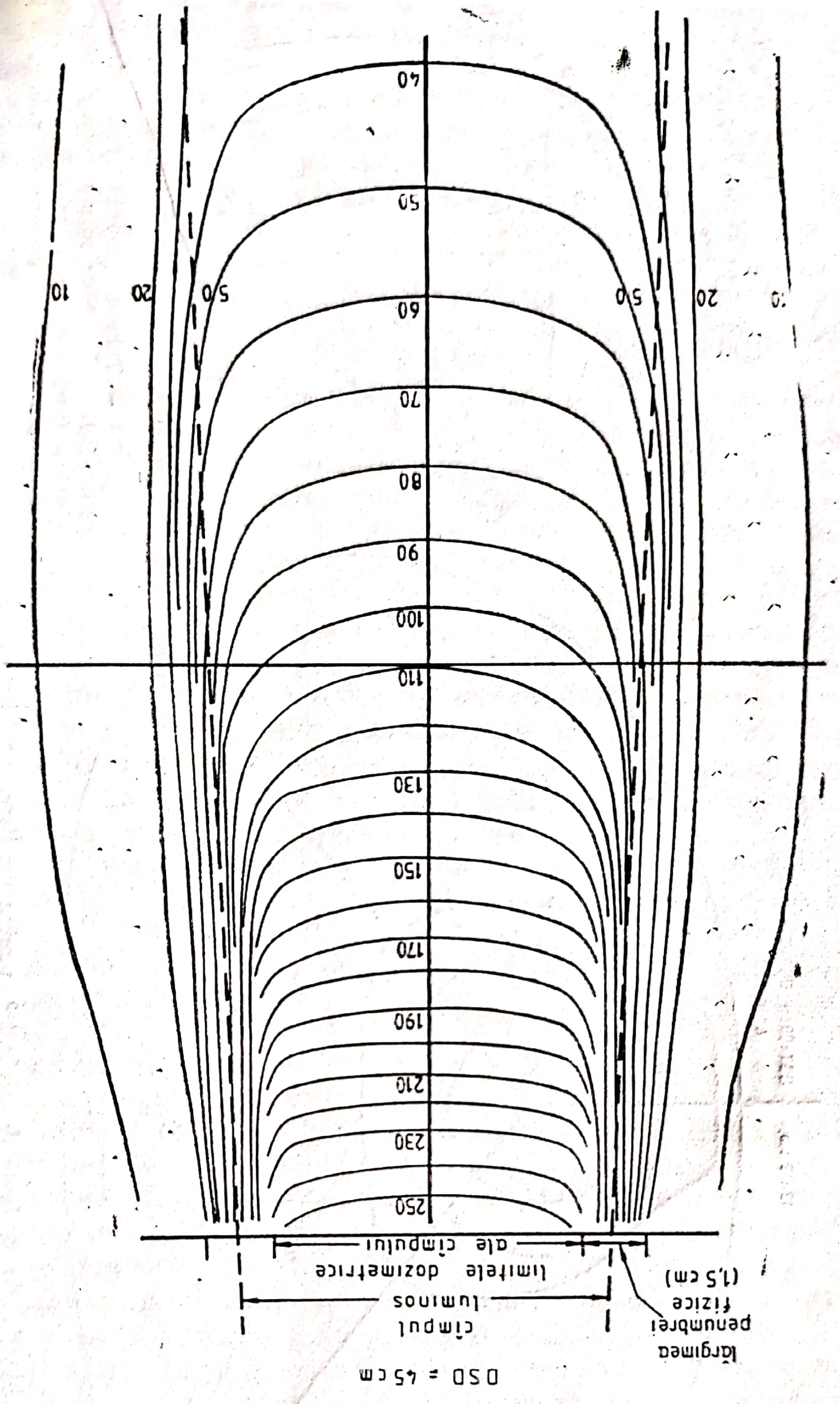


Fig. 2.3. — **Curbele izodoze ale unui fascicul de Cobalt[60].**

maximă a dozei fiind înregistrată la suprafața de intrare. Iradierea cu 200 kV nu poate depăși 20—30 Gy/2—3 săptămîni la piele, fără riscul producerii unei radionecroze severe. Din cauza randamentului scăzut în profunzime, toleranța cutanată este factorul care limitează posibili-

Scanned with OKEN Scanner

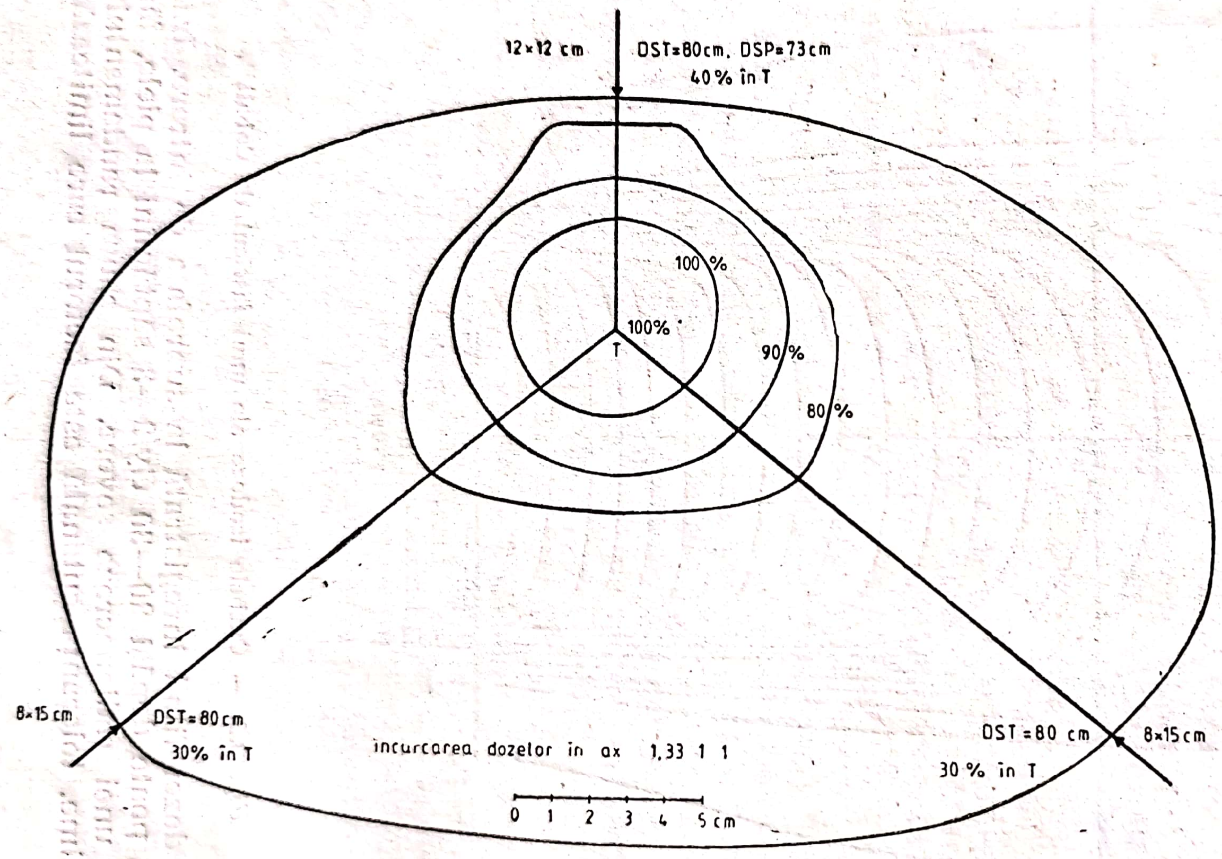


Fig. 2.4. — Combinaţie de 3 fascicule Cobalt^{60} pentru iradierea vezicii urinare.

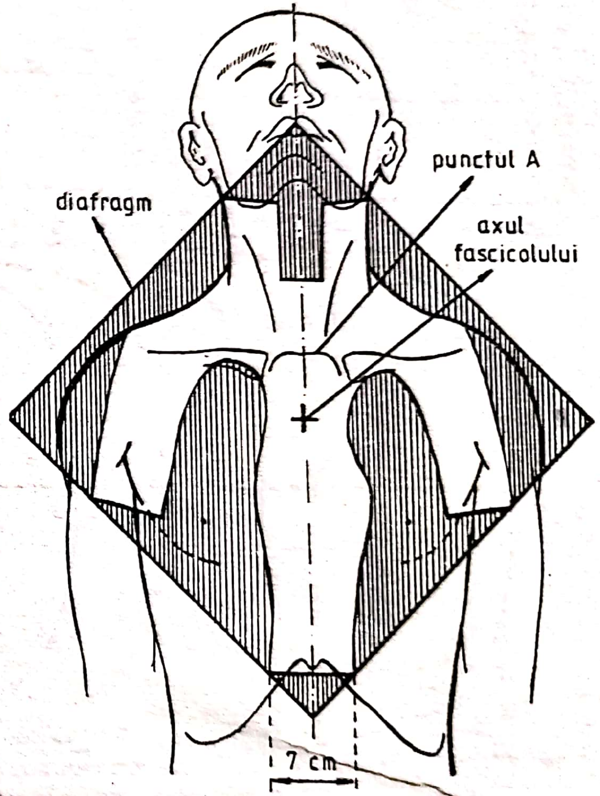


Fig. 2.5. — Tehnica „manta" pentru iradierea limfomului Hodgkin: forma geometrică regulată a fasciculului este modificată cu blocuri de plumb pentru a corespunde volumului tumoral.

Scanned with OKEN Scanner

tățile terapeutice ale radiației de 200 kV. Prin coborîrea punctului maxim al dozei sub tegument, la radiațiile de mare energie toleranța cutanată este atinsă la doze mult mai mari, circa 40—50 Gy/4—5 săptămîni sau chiar mai mult, dar nici în aceste cazuri nu este posibilă folosirea unui singur fascicul pentru administrarea fără riscuri a unor doze suficiente în profunzime. Din această cauză, în general în radioterapie se folosesc două sau mai multe fascicule care concentrează doza în volumul tumoral și menajează în același timp țesuturile sănătoase din jur (fig. 2.4.). Numărul de fascicule necesar pentru realizarea unei iradieri cît mai avantajoase depinde de configurația și dimensiunile corpului în regiunea corespunzătoare, localizarea tumorii și energia radiației, care cu cît este mai ridicată, cu atît simplifică planul de iradiere.

Forma geometrică a fasciculului trebuie de multe ori adaptată configurației neregulate a volumului tumoral, ceea ce se realizează prin utilizarea unor accesorii interpuse în calea fasciculului, cum sînt blocurile de protecție sau filtrele pană. Blocurile de protecție, formate dintr-un aliaj de tungsten cu plumb, obturează o parte a fasciculului, pentru formarea unor cîmpuri neregulate, dar conforme cu volumul tumoral (fig. 2.5.). Filtrele pană determină o înclinare a curbelor izodoze, care din poziția lor normală, perpendiculară pe axul fasciculului, fac cu acesta un unghi și prin aceasta permit iradierea de mare finețe a unor leziuni asimetrice situate în vecinătatea unor structuri sensibile, cum sînt cancerele sinusului maxilar sau orbitei (fig. 2.6. și 2.7.).

b.2. *Brachiterapia*. În brachiterapie, sursele de radiații sînt situate în contact intim cu țesutul tumoral. Doza eliberată depinde de cantitatea totală a materialului radioactiv, de repartiția lui în volumul tumoral și de durata expunerii. Ca și în radioterapia externă, doza se măsoară în Gy, iar distribuția ei spațială este figurată prin curbe izodoze. În cazurile de rutină, pentru simplitate se folosește destul de frecvent exprimarea dozei în mgh, respectiv relația dintre cantitatea de surse radioactive utilizate și durata expunerii, dar specificarea numai a acestor doi termeni este insuficientă pentru caracterizarea reală a distribuției dozei în volumul iradiat. Sursele fiind plasate în imediata vecinătate sau chiar în interiorul volumului tumoral, distribuția sau geometria lor joacă un rol extrem de important, datorită scăderii intensității iradierii, invers proporțional cu patratul distanței. Din această cauză, diferențe de numai ± 1 cm duc la zone de supra- sau subdozaj, cu riscul apariției necrozelor sau recidivelor locale. Această particularitate constituie totodată principalul avantaj al brachiterapiei, prin faptul că permite administrarea unor doze ridicate într-un volum limitat, cu scăderea rapidă a nivelului iradierii la periferie. Indicațiile majore ale brachiterapiei sînt astfel leziunile mici, pentru care poate constitui tratamentul de elecție sau mai frecvent, relicvate tumorale după chirurgie sau radioterapie externă, cînd se folosește ca metodă de supraimpresie.

Mult timp, principala și practic singura sursă de radiații utilizată în brachiterapie a fost radiumul, folosit sub formă de ace sau tuburi. Progresele fizicii nucleare moderne au permis obținerea unei game largi de izotopi radioactivi, care prin proprietățile lor specifice (activitate, energie, flexibilitate, posibilități de protecție etc.) au diversificat foarte

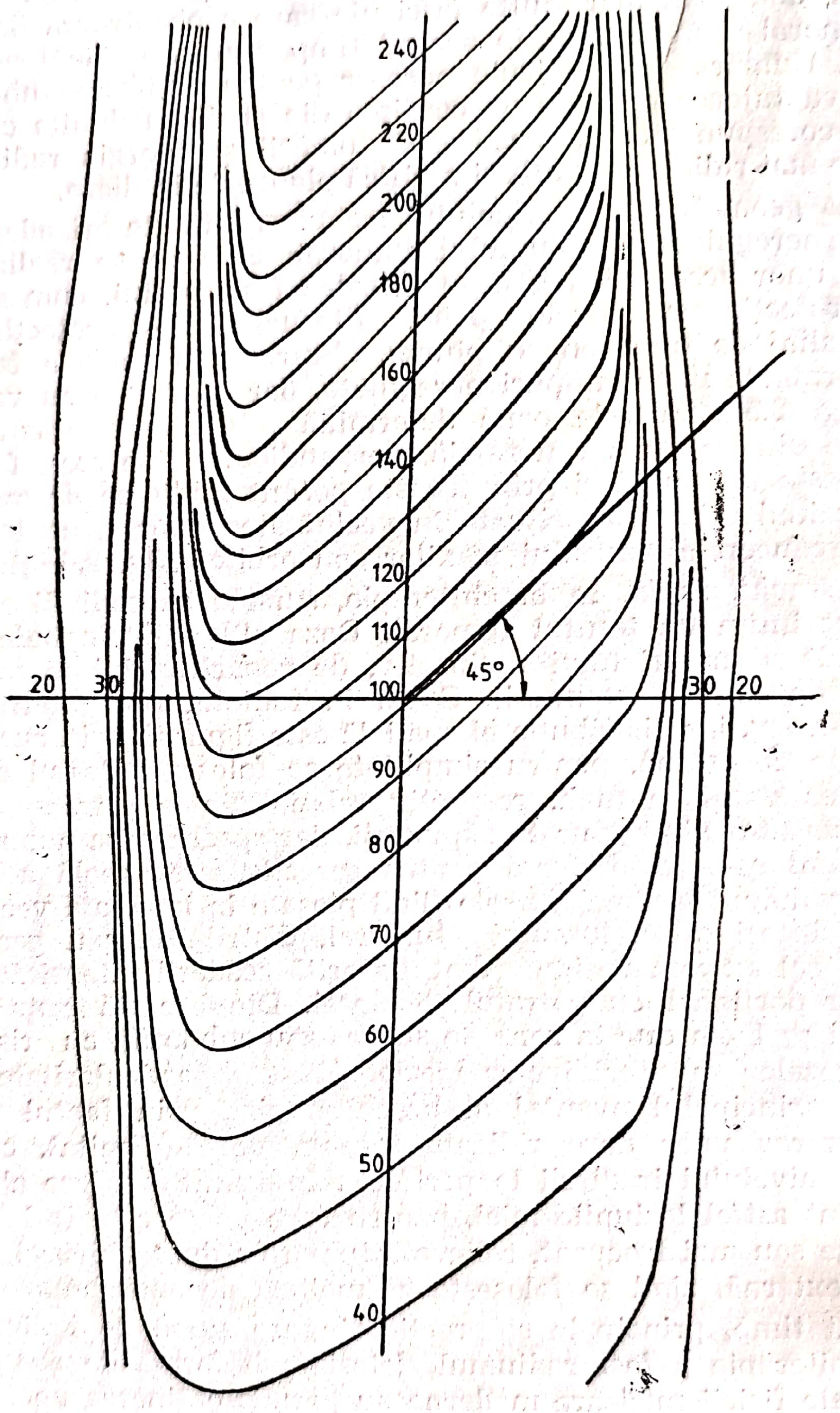


Fig. 2.6. — **Înclinarea curbelor izodoze pe axul fasciculului prin interpunerea unui filtru pană.**

Scanned with OKEN Scanner

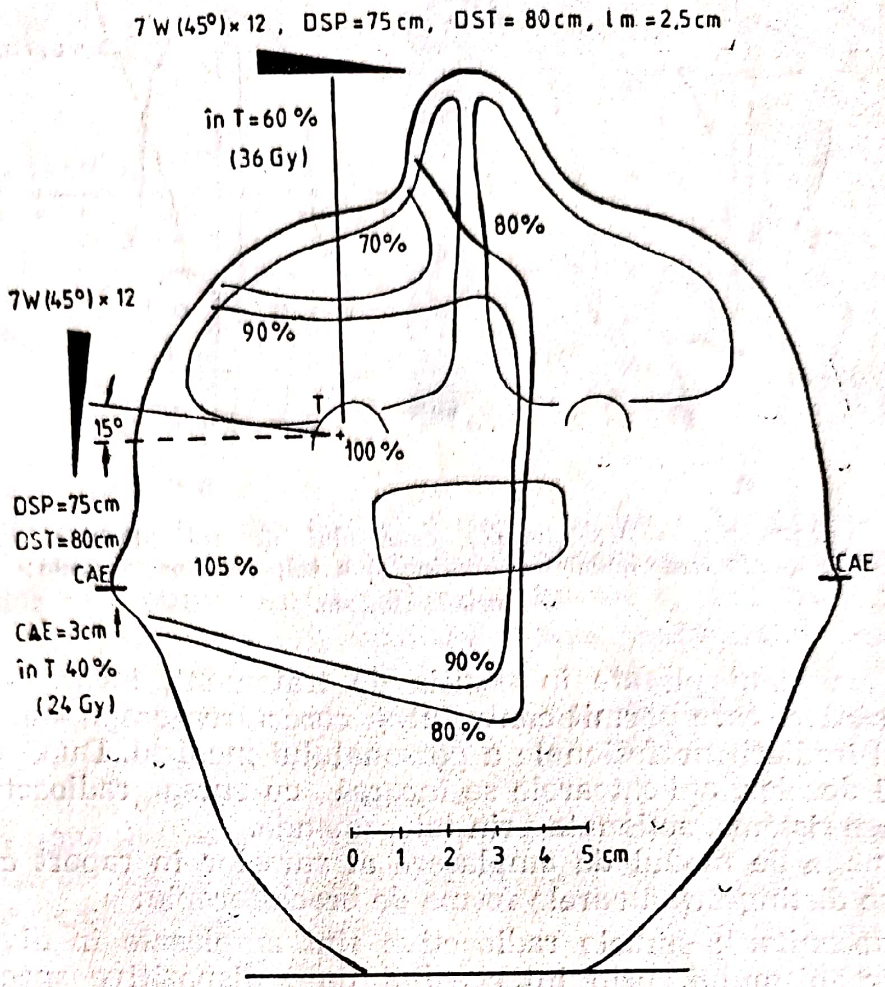


Fig. 2.7. — Iradierea unei tumori de sinus maxilar prin două fascicule Cobalt[60] cu filtre pană.

mult posibilitățile și indicațiile brachiterapiei, față de sursele clasice de radium (tabelul 2.I.).

Un alt progres important în brachiterapie a fost dezvoltarea tehnicilor de aplicare neradioactivă sau de „after-loading“: diversele tipuri

TABELUL 2.I

Surse radioactive utilizate în brachiterapie

Sursa	Perioada de înjumătățire (zile)	Energia gamma MeV	Factor k (debit în R/h la 1 cm)	Protecție necesară (cm Pb)
^{226}Ra	1 620 ani	1,4	8,25	12
^{198}Au	2,7	0,41	2,4	3
^{192}Ir	74	0,3	5	2
^{182}Ta	111	1,1	6	10
^{137}Cs	27 ani	0,66	3,4	5
^{131}I	8	0,35	2,2	3
^{125}I	66	0,024		0,1
^{60}Co	5,3 ani	1,25	13,5	11

Scanned with OKEN Scanner

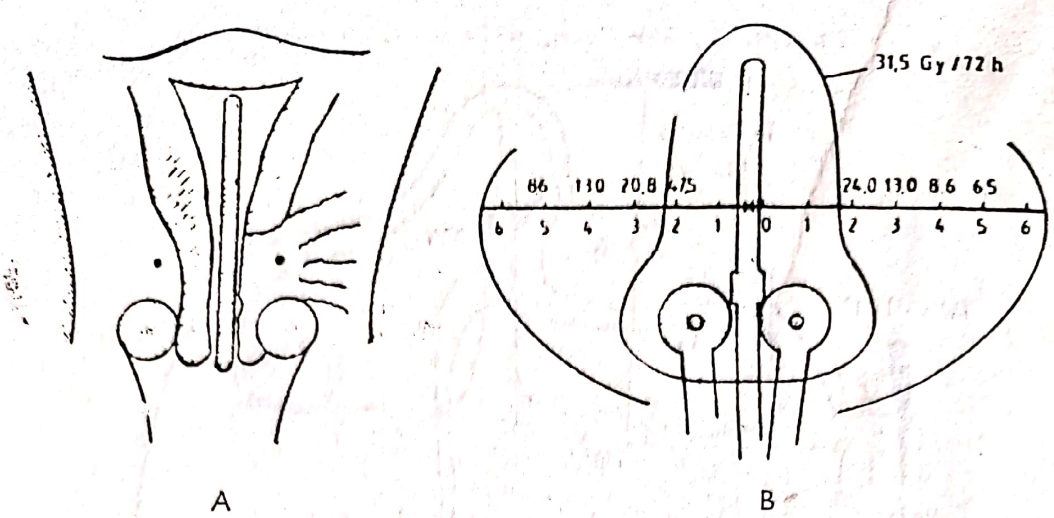


Fig. 2.8. — Brachiterapia cancerului de col uterin: A. amplasarea sondei intrauterine și a colpostatelor vaginale; B. curbele izodoze.

de aplicatoare sînt plasate în poziția de tratament, încărcate cu surse oarbe, inactive, care permit controlul și corectarea amplasamentului lor fără riscul iradierii profesionale a personalului medical. După verificarea și calculul dozelor, aplicatoarele se încarcă cu surse radioactive reale, prin diverse sisteme, acționate prin telecomandă.

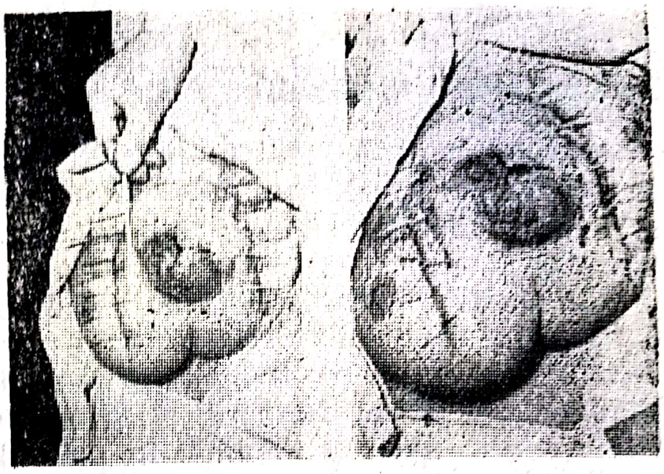
În funcție de modul de amplasare al surselor în raport cu țesutul tumoral, se disting următoarele forme de brachiterapie:

• *endocavitară:* sursele radioactive sînt amplasate în diverse cavități ale organismului, prin intermediul unor dispozitive special concepute, numite generic aplicatoare. Exemplul clasic și cel mai frecvent în practică este brachiterapia cancerului de col uterin, în care se folosește o sondă tandem (conține mai multe surse) pentru canalul cervical, la care se atașează două aplicatoare vaginale sau colpostate, care se plasează în fundurile de sac laterale (fig. 2.8.A). Izodozele rezultate arată scăderea rapidă a dozei spre periferie și subliniază importanța factorului geometric pentru caracterizarea iradierii (fig. 2.8.B).

Tehnicile after-loading s-au perfecționat foarte mult în ultimii ani și în prezent există mai multe aparate pentru aplicațiile ginecologice, al căror prototip este curietronul. Sursele folosite sînt Cesium^{137}, cu un debit mai mic, dar cu avantajul unui timp lung de înjumătățire și condiții mai favorabile de protecție și Cobalt^{60}, care datorită debitului ridicat permite administrarea unor doze mari în timp scurt, fapt care îl recomandă pentru serviciile aglomerate (tabelul 2.I.).

• *interstițială:* sursele, sub formă de ace rigide sau sîrme flexibile, sînt implantate direct în țesutul tumoral. Principalele domenii de aplicare au fost cancerele cavității bucale (buză, planșeu, limbă), dar în urma producerii materialelor flexibile, cel mai utilizat fiind Iridium^{192}, indicațiile s-au extins și la alte organe, cum sînt sînul, vezica urinară, plămînul, ganglionii etc. Implantările cu diverse tehnici de after-loading se fac în sala de operație, prin adevărate intervenții, specialitatea cîștigînd un caracter chirurgical din ce în ce mai pronunțat (fig. 2.9.).

Fig. 2.9. — Iradiere interstițială cu Iridium^{192} pentru cancer mamar: amplasarea chirurgicală a unor tuburi de plastic, în care se introduc ulterior firele radioactive (Pierquin, 1964).



Sursele rigide, la care există aceeași tendință de înlocuire a radiumului cu Cesium^{137}, ca și în aplicațiile endocavitare, se folosesc în continuare, dar mai puțin pentru cavitatea bucală și mai mult pentru alte localizări, cum sînt vaginul, canalul anal, parametrele sau prostata (fig. 2.10.).

• *de contact sau de suprafață:* sursele sînt montate într-un mulaj care apoi se aplică peste leziune (fig. 2.11). Tehnica de pregătire a mulajului este mai greoaie și necesită un personal specializat, ceea ce face să rămînă apanajul unor centre cu tradiție în domeniu. Iradierea acestor leziuni este accesibilă și cu alte tehnici, cum sînt aparatele Chaoul sau fasciculele de electroni.

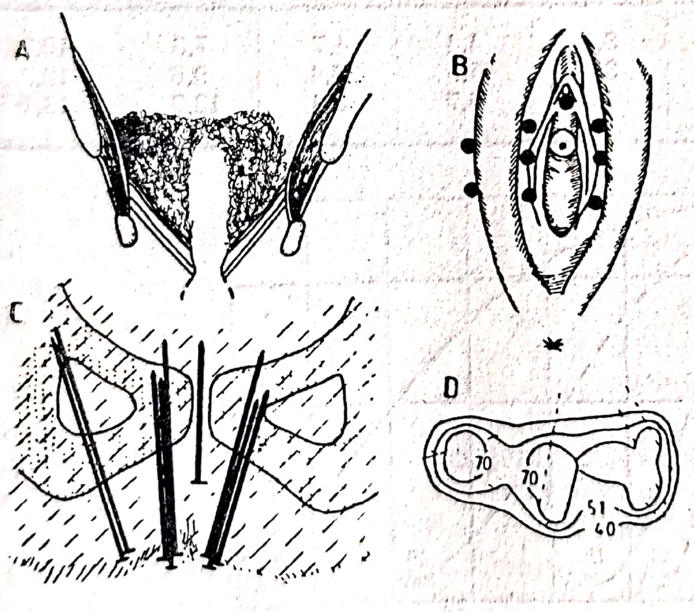


Fig. 2.10. — Iradierea interstițială cu ace de radium pentru cancer vaginal: schema anatomică a leziunii (A), amplasamentul acelor în poziția de față (B), pe radiografiile de control (C) și curbele izodoze rezultate (D) (Fletcher, 1980).

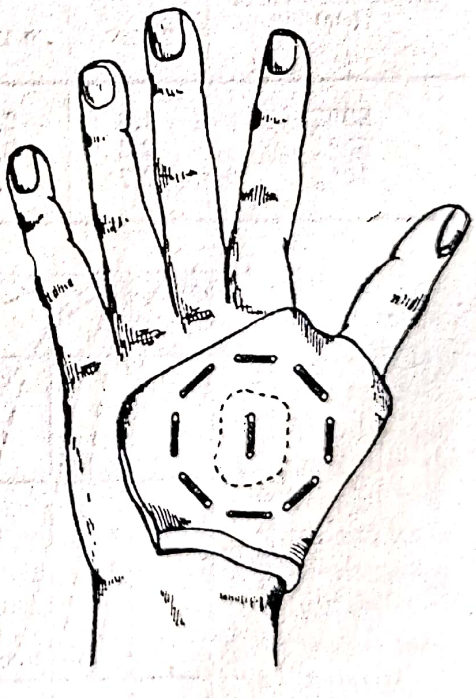


Fig. 2.11. — Mulaj cu surse radioactive pentru iradierea unui cancer cutanat al mîinii.

Scanned with OKEN Scanner

2.1.3.
Fascicule de electroni

Aplicarea electronilor în radioterapie se bazează pe caracteristicile lor fizice, care le conferă cîteva avantaje în anumite situații clinice, spre deosebire de celelalte radiații corpusculare, a căror indicație se bazează pe o eficacitate biologică crescută.

În mediul iradiat, electronii sînt opriți sau absorbiți în urma interacțiunii cu electronii periferici sau nucleele atomice, prin fenomene de coliziune și respectiv frînare, primele fiind preponderente. În raport cu randamentul în profunzime al fotonilor, puterea de pătrundere a electronilor este mică și depinde în primul rînd de densitatea electronică a mediului în care acționează.

Domeniul major de aplicare a electronilor este radioterapia externă, dar pentru a le asigura o putere de pătrundere suficientă, trebuie accelerați la energii foarte mari, care nu pot fi realizate decît cu acceleratorii liniari sau betatroane.

Principalele caracteristici fizice ale fasciculelor de electroni sînt doza ridicată încă de la suprafața de intrare, care se menține în platou, lungimea acestuia fiind condiționată de energia fasciculului, după care scade foarte brusc (fig. 2.12.) (tabelul 2.II.).

TABELUL 2.II

Profunzimea izodozelor de 80, 50 și 10% pentru fascicule de electroni de diferite energii (cm) (Tapley, 1976)

Profunzime izodoza (cm)	Energie de electroni						
	7 MeV	9 MeV	11 MeV	15 MeV	18 MeV	20 MeV	25 MeV
80%	1,8	2,6	3,2	4,4	4,7	7,3	10,7
50%	2,2	3,1	3,8	5,5	6,4	9,6	13,9
10%	2,7	3,8	4,8	6,7	8,1	12,7	18,1

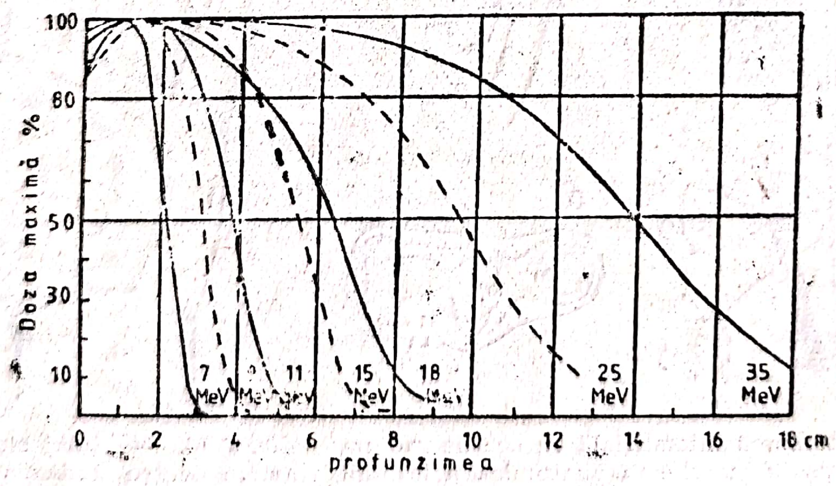


Fig. 2.12. — Curbe de randament în profunzime pentru fascicule de electroni. De remarcat scăderea rapidă a dozei după atingerea valorii de 80%.

Scanned with OKEN Scanner

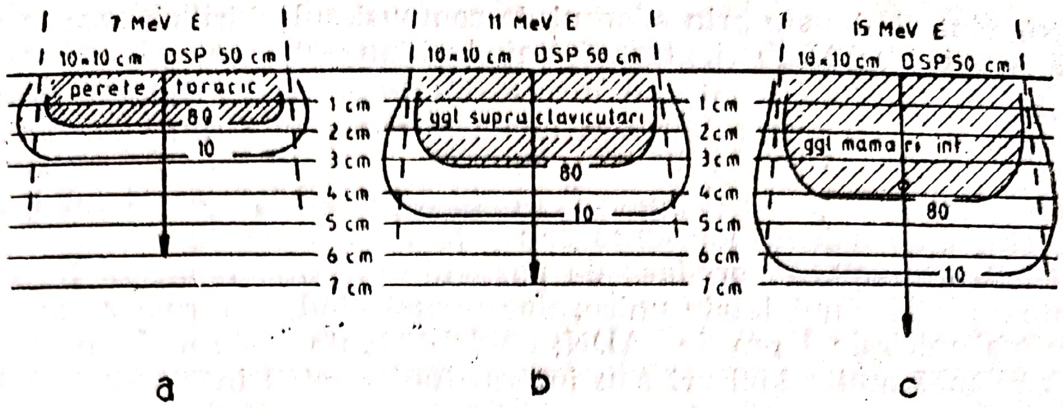


Fig. 2.13. — **Utilizarea unor fascicule de electroni de diferite energii pentru iradierea postoperatorie a cancerului mamar (Fletcher, 1980):**
a. perete toracic: 7 MeV, izodoza 80% la 1,8 cm
b. ganglioni supraclaviculari: 11 MeV, izodoza 80%, la 3,2 cm
c. ganglioni mamari interni: 15 MeV, izodoza 80%, la 4,4 cm.

Aceste caracteristici sînt foarte utile pentru iradierea leziunilor superficiale și puțin profunde, principalele indicații ale electronoterapiei fiind tumorile cutanate, ale glandelor salivare, adenopatiile superficiale, ganglionii mamari interni, peretele toracic după mastectomie etc. (fig. 2.13.).

Domeniul optim de energie este cuprins între 10—18 MeV, dar în ansamblu fasciculele de electroni nu depășesc 10% din totalul indicațiilor radioterapiei.

2.2.
Radiobiologie

2.2.1.
Interacțiunea radiațiilor cu materia vie

Efectele iradierii într-un mediu biologic se manifestă, indiferent de natura radiațiilor, prin aceleași mecanisme de ionizare și excitare moleculară. Structurile critice din sistemele biologice sînt ADN și membrana celulară, a căror lezare afectează capacitatea de proliferare și viabilitatea celulei. Leziunile pot fi produse direct, în urma interacțiunii radiației cu moleculele biologic importante, sau indirect, prin produșii de radioliză a apei. Materia vie conține 70—80% apă, care sub acțiunea iradierii se descompune în radicali liberi puternic reactivi. Mecanismul indirect de acțiune cîștigă în importanță în cazul radiațiilor electromagnetice, care fiind slab ionizante, 70—80% din efectele lor biologice sînt produse prin intermediul radicalilor rezultați din radioliza apei. Acești radicali, cu viață extrem de scurtă, pot să interacționeze cu moleculele biologice în imediata lor apropiere, sau să se recombine între ei, revenind la starea inactivă inițială. Leziunile produse prin mecanismul indirect pot fi accentuate în prezența oxigenului molecular, care prelungește durata de viață a radicalilor sau formează diverși peroxizi, sau, din

Scanned with OKEN Scanner

contră, sînt diminuate prin adaosul de compuși sulfhidrilici, care se combină cu radicalii liberi, transformîndu-i în substanțe inactive.

Indiferent de mecanismul direct sau indirect de acțiune, leziunile produse pot fi irecuperabile sau letale și reparabile sau subletale. Lezarea letală a ADN corespunde rupturii dublu-helixului, respectiv a fiecărei catene în parte și poate fi produsă în cazul mecanismului direct de o singură particulă ionizantă sau prin cumularea de leziuni ale fiecărei catene în parte, produse de particule diferite. Radicalii liberi determină și ei leziuni letale unice, dar numai cînd se formează la o distanță mai mică de 1 nm de ADN; cînd distanța este mai mare, sînt necesare mai multe lovituri sau interacțiuni pentru inactivarea ADN.

2.2.2.
Leziuni celulare și supraviețuirea după iradiere

Iradierea unei populații celulare determină următoarele fenomene: inhibiția și întîrzierea mitozelor, modificări cromozomiale, diferențiere și moarte celulară, ultimul fiind cel mai important din punctul de vedere al radiobiologiei și radioterapiei.

Efectul letal al iradierii asupra celulelor se manifestă sub forma sterilizării reproductive permanente sau pirn moarte celulară propriu-zisă.

Sterilizarea sau moartea reproductivă înseamnă pierderea capacității de reproducere, celula păstrîndu-și integritatea morfologică și unele activitățiî metabolice și funcționale. Din punctul de vedere al proliferării celulare însă, această celulă poate fi considerată moartă, deoarece durata ei de viață este deja limitată și chiar dacă se mai poate divide o dată sau de mai multe ori, atît ea, cît și descendenții ei nu mai sînt viabili.

Moartea propriu-zisă sau necroza celulară poate să aibă loc în interfază sau cu ocazia mitozei. Moartea în interfază este un fenomen rar întîlnit în radioterapie, deoarece necesită doze foarte mari și doar limfocitele sau timocitele, care sînt foarte radiosensibile, pot fi uneori interesate.

În general, leziunile ADN după iradiere rămîn latente pînă în momentul mitozei. Datorită rupturii ADN, celulele care se divid au dificultăți în repartizarea egală a cromatinei între cele două celule fiice, ceea ce se manifestă în prezența unor cromozomi dicentrici sau acentrici sau fragmente extranucleare, respectiv micronuclei. Aceste modificări sînt de obicei fatale și moartea survine în momentul începerii mitozei, din acest motiv fiind numită și moarte mitotică. Moartea mitotică este fenomenul obișnuit prin care celulele mor după iradiere și pentru că totdeauna există un interval între momentul iradierii și diviziune, se mai numește și moarte întîrziată. Diviziunea fiind determinată de particularitățile cinetice tisulare, momentul morții celulare după iradiere diferă de la un țesut la altul.

Moartea celulară după iradiere are loc la întîmplare. Supraviețuirea celulară, reprezentată grafic în raport cu dozele administrate, are forma unei curbe exponențiale. Scăderea exponențială a supraviețuirii înseamnă

că o anumită doză de radiații distruge o proporție constantă de celule și nu același număr și astfel există totdeauna probabilitatea ca o celulă să supraviețuiască (tabelul 2.III).

TABELUL 2.III

Numărul de celule distruse de doze succesive de radiații care reduc, fiecare, supraviețuirea cu 10% (Withers și Peters, 1980)

Nr. de fracțiuni	Doza totală cumulată	Nr. celule viabile iradiate	Nr. celule omorîte	Nr. celule supraviețuitoare
1	500	100 000 000	90 000 000	10 000 000
2	1 000	10 000 000	9 000 000	1 000 000
3	1 500	1 000 000	900 000	100 000
4	2 000	100 000	90 000	10 000
5	2 500	10 000	9 000	1 000
6	3 000	1 000	900	100
7	3 500	100	90	10
8	4 000	10	9	1

Din cauza caracterului aleator al acțiunii radiațiilor, o populație celulară după iradiere va avea celule letal lezate, între care și celule cu mai multe leziuni letale, dar și celule cu leziuni subletale sau indemne. Proporția de celule fără leziuni sau cu leziuni subletale, dar care supraviețuiesc, este egală cu e^{-1} sau 37% (e fiind baza logaritmilor naturali, egală cu 2,71828, de unde $e^{-1} = 1/2{,}71828 = 0{,}366 = 0{,}37 = 37\%$).

Cele mai simple curbe au fost înregistrate la bacterii și celule stem hematopoietice, pentru care supraviețuirea este o funcție exponențială constantă de doză (fig. 2.14). Curbele de supraviețuire pentru marea

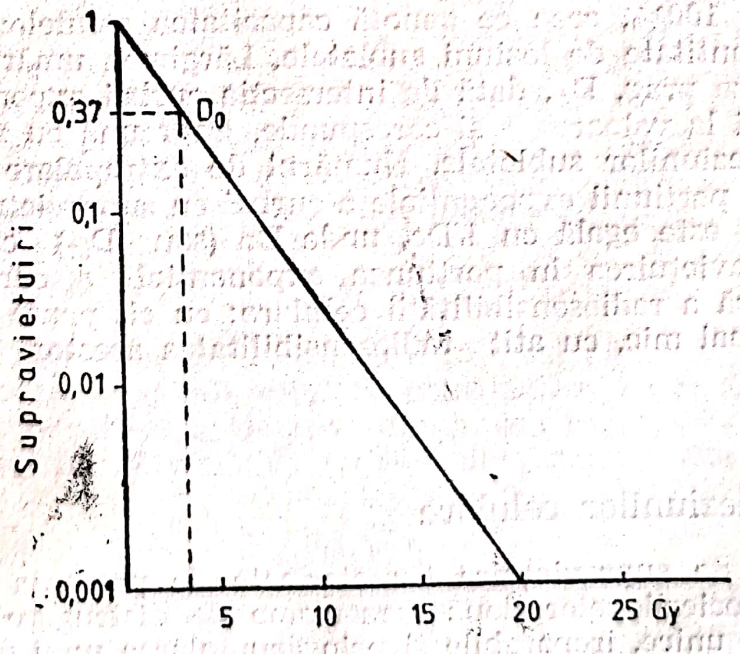


Fig. 2.14. — Curba de supraviețuire pentru E. coli

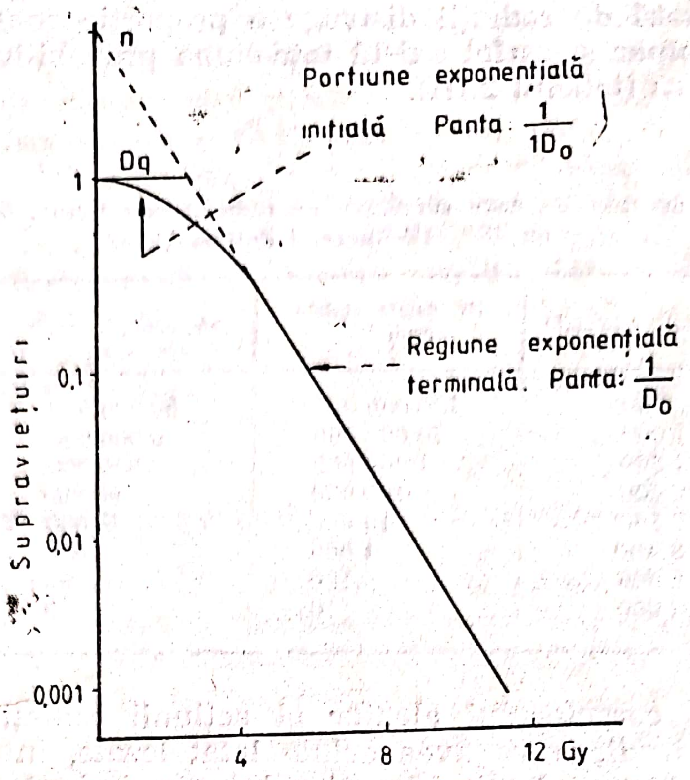


Fig. 2.15. — **Curba de supraviețuire pentru celule mamifere.**

majoritate a celulelor mamiferelor prezintă la doze mici o încurbare inițială numită „umăr“ (de la englezescul „shoulder“), urmată la doze mai mari de o porțiune exponențială (fig. 2.15) și sînt caracterizate de doi parametri: lărgimea umărului curbei exprimată prin doza prag D_q și numărul de extrapolare *n*.

În regiunea umărului supraviețuirea celulelor iradiate este foarte apropiată de 100%, ceea ce denotă capacitatea celulelor de a acumula o anumită cantitate de leziuni subletale. Lărgimea umărului este măsurată prin doza prag, D_q, dată de intersecția curbei exponențiale cu axul supraviețuirii la valoarea 1 și corespunde, împreună cu *n*, capacității de reparare a leziunilor subletale. Numărul de extrapolare *n* rezultă din intersectarea porțiunii exponențiale a curbei cu supraviețuirea la doza O. Panta curbei este egală cu 1/Do, unde Do (sau D_{37}) este doza care reduce supraviețuirea în porțiunea exponențială a curbei la 37% și este o măsură a radiosensibilității celulare: cu cît panta este mai înclinată și Do mai mic, cu atît radiosensibilitatea acestor celule este mai mare.

2.2.3.
Repararea leziunilor celulare

Curbele de supraviețuire caracterizate de prezența *umărului* sînt rezultatul asocierii celor două mecanisme de distrugere celulară: prin leziuni letale unice, ireparabile și prin acumularea unui număr suficient de leziuni subletale. Regiunea *umărului* corespunde unei situații dina-

mice, în care producerea leziunilor și repararea lor se fac concomitent, astfel că la doze suficient de mici principalul mecanism al morții celulare va fi lovitura unică. Numărul de extrapolare, care înainte era considerat ca fiind numărul de ținte vitale care trebuie inactivate pentru a provoca moartea celulei, în prezent este asociat cu capacitatea de reparare a leziunilor subletale. Capacitatea de reparare este însă limitată și, pe măsură ce doza crește, repararea devine din ce în ce mai puțin eficientă, pînă cînd inactivarea celulei este completă.

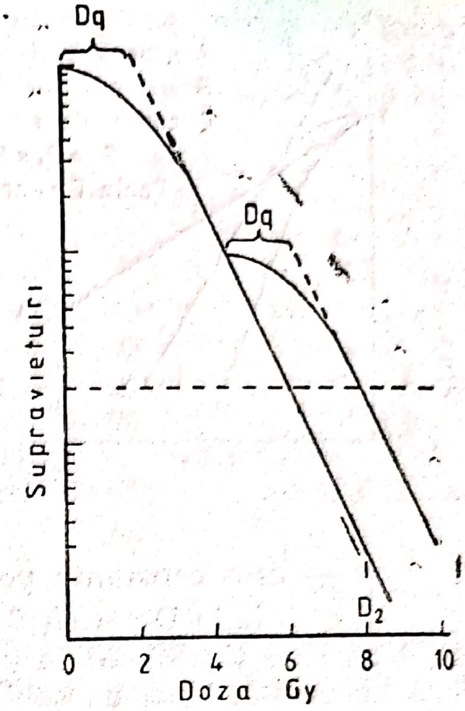


Fig. 2.16. — **Curba de supraviețuire pentru iradieri fracționate: repetarea porțiunii inițiale a curbei.**

Fenomenul de reparare a leziunilor subletale a fost demonstrat experimental de Elkind și Sutton în 1959, comparînd efectul unei iradieri cu doză unică, față de iradierea cu aceeași doză, administrată în două fracțiuni. Administrarea unei doze unice de 1 120 cGy a avut ca rezultat o supraviețuire de 1‰, în timp ce după 505 + 615 cGy (total 1 120 cGy), supraviețuirea a fost de 5‰. Fracțiunea de celule supraviețuitoare primei doze se comportă față de următoarea iradiere ca și cum ar fi formată de elemente indemne, neiradiate, deoarece arată același *umăr,* număr de extrapolare și înclinare a pantei ($1/D_0$) ca și curba inițială (fig. 2.16).

Din această cauză, pentru obținerea aceluiași efect biologic, doza totală este mai mare în cazul unei iradieri fracționate (D_2) decît pentru o doză unică (D_1). Doza suplimentară, numită și doză „risipită" („wasted") este egală cu diferența D_2—D_1 și corespunde în general lui D_q.

Procesul de reparare începe imediat după iradiere și pentru dozele uzuale în radioterapie este probabil complet după circa 3—4 ore.

Un al doilea tip de leziuni reparabile după iradiere sînt leziunile potențial letale care duc la moartea celulei numai în anumite condiții. În general, condițiile care suprimă diviziunea celulară (carență de substanțe nutritive, pH acid etc.) sînt cele mai favorabile reparării leziunilor potențial letale, mecanism care poate explica lipsa de răspuns a unor tumori.

Curbele de supraviețuire sînt rezultatul final al acestor două mecanisme de producere a morții celulare prin leziuni letale unice și acumularea de leziuni subletale datorită diminuării progresive a capacității de reparare celulară. Matematic, curbele sînt caracterizate de expresia liniar-patratică:

$$S = e^{(\alpha D + \beta D^2)}$$

unde: α — este o constantă de proporționalitate caracteristică mecanismului letal prin lovitură unică și este aproximativ egală cu 1/1 Do, iar

Scanned with OKEN Scanner

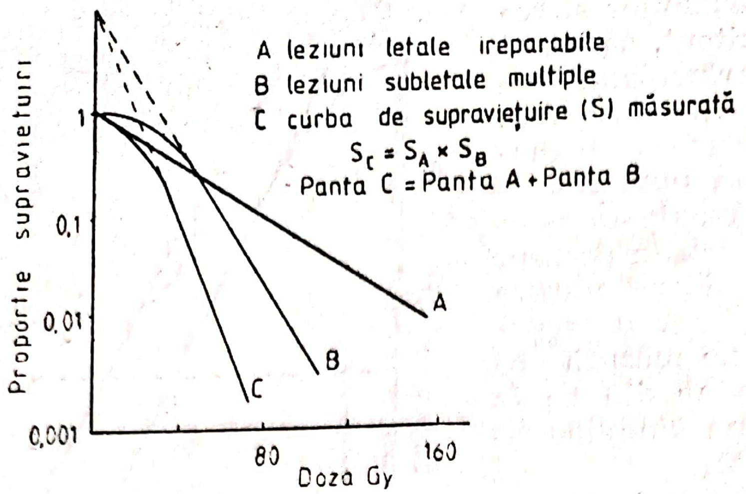


Fig. 2.17. — **Curba de supravieţuire pentru celule mamifere, cu cele 2 componente:**
A. leziuni letale unice
B. leziuni subletale multiple
C. curba măsurată
(Withers şi Peters, 1980).

β — este constanta pentru leziuni subletale multiple, dată de relaţia $D_0 = 1/\sqrt{\beta}$ (fig. 2.17).

Numărul mediu de leziuni letale unice este astfel proporţional cu doza absorbită, spre deosebire de acumularea leziunilor subletale, care sînt proporţionale cu patratul dozei. Existenţa acestei proporţionalităţi liniare între efectele letale prin lovitură unică şi doză înseamnă că nu există prag pentru acţiunea letală a radiaţiilor, noţiune extrem de importantă pentru aplicarea practică a radioterapiei. Proporţia de celule distruse prin mecanismul loviturii unice este cu atît mai mare, cu cît doza este mai mică şi pentru 2 Gy, doza uzuală în radioterapia clinică, determină circa 60—75% din morţile celulare. Efectul letal prin lovitură unică este în general cu 25% mai mare pentru ţesuturile tumorale decît pentru cele normale şi această diferenţă se măreşte în cazul iradierilor repetate, cu fracţiuni multiple. În iradierea cu doze mici, sau cu debit mic, sub 0,1 Gy/minut, moartea celulară este provocată practic numai prin lovituri unice, care vor amplifica la maximum diferenţele dintre celulele normale şi tumorale.

În mod practic, elementul determinant al curbelor de supravieţuire, aşa cum este subliniat de expresia lor matematică, este mărimea dozei sau fracţiunea de doză administrată, care condiţionînd proporţia leziunilor ireparabile, intervine în manifestarea efectelor acute şi cronice la ţesuturile normale şi diferenţierea lor faţă de cele tumorale.

2.2.4.
Radiosensibilitatea celulară şi variaţiile ei

Radiosensibilitatea reprezintă susceptibilitatea celulară la acţiunea letală a radiaţiilor şi nu trebuie confundată cu răspunsul la iradiere, care este un fenomen mult mai complex. Manifestarea răspunsului la iradiere este condiţionată de mai mulţi factori, din care cei mai importanţi sînt radiosensibilitatea inerentă sau intrinsecă a celulelor, repararea leziunilor radioinduse, reoxigenarea celulelor hipoxice tumorale, redistribuţia celulelor în diferitele faze ale ciclului celular şi regenerarea sau repopularea celulelor supravieţuitoare normale sau tumorale. În acest

sens, radiosensibilitatea este un termen strict de laborator și nu trebuie folosit pentru a caracteriza ritmul de regresiune tumorală sau reacțiile imediate și tardive care se observă după iradieri experimentale sau terapeutice.

Iradierea celulelor izolate sau în culturi de țesuturi nu a relevat diferențe între celulele normale și cele tumorale în ceea ce privește radiosensibilitatea măsurată prin cei doi parametri care caracterizează curbele de supraviețuire: valorile pentru n variază între 1,2 și 50, iar D_0 între 1 și 1,5 Gy (tabelul 2.IV). Deoarece în radioterapie dozele uzuale se situează în regiunea umărului, expresie a proceselor de acumulare și reparare a leziunilor subletale, valorile lui n au mai mare semnificație decît cele ale lui D_0. Iradierea acelorași celule, în condiții diferite, a arătat însă unele deosebiri, ceea ce a dus la individualizarea a două noțiuni: radiosensibilitatea inerentă sau esențială și radiosensibilitatea aparentă sau condiționată (Rubin și Casarett, 1968).

TABELUL 2.IV

Parametrii curbelor de supraviețuire pentru unele celule de mamifere (Hellman, 1985)

Tipul celulelor	D_0	n	D_q
Fibroblast	160	7	250–300
Ficat	150	2	150
HeLa	130	4	180
Leucemie	130	8,5	280
Măduva oaselor	90–100	1,5–2,0	60
Intestin	100	50	390
Centroblast	160	9	350
Endoteliu	170	7	340

Radiosensibilitatea inerentă, intrinsecă sau esențială este radiosensibilitatea determinată de constituția celulară, respectiv de conținutul de ADN al celulei și este practic identică pentru toate celulele mamifere, indiferent dacă sînt tumorale sau normale. Radiosensibilitatea esențială variază cu fazele ciclului celular: cu excepția mitozei, celulele sînt cel mai radiosensibile spre sfîrșitul fazei G_1, după care devin progresiv mai radiorezistente, pe măsură ce înaintează în faza S și devin sensibile cînd trec în G_2, înaintea următoarei mitoze. Diferența dintre faza S, cea mai rezistentă, și fazele M, G_2 și G_1, cele mai radiosensibile, poate să ajungă pînă la un raport de 5/1 (fig. 2.18). Absența unor diferențe marcate între parametrii radiosensibilității, (n și D_0) și dependența ei de fazele ciclului celular explică afirmația lui Duncan și Nias (1977) că nu celulele sînt radiorezistente, ci modul lor de proliferare și diviziune.

Radiosensibilitatea aparentă sau condiționată este radiosensibilitatea determinată de condițiile în care se face iradierea: concentrația de oxigen, tipul radiației, factori radiosensibilizatori sau radioprotectori, fracționarea și etalarea iradierii etc.

(a) *Concentrația de oxigen:* oxigenul este cel mai important modificator al efectului biologic al radiațiilor și scăderea concentrației acestuia este urmată de creșterea rapidă a radiorezistenței. La concentrații foarte

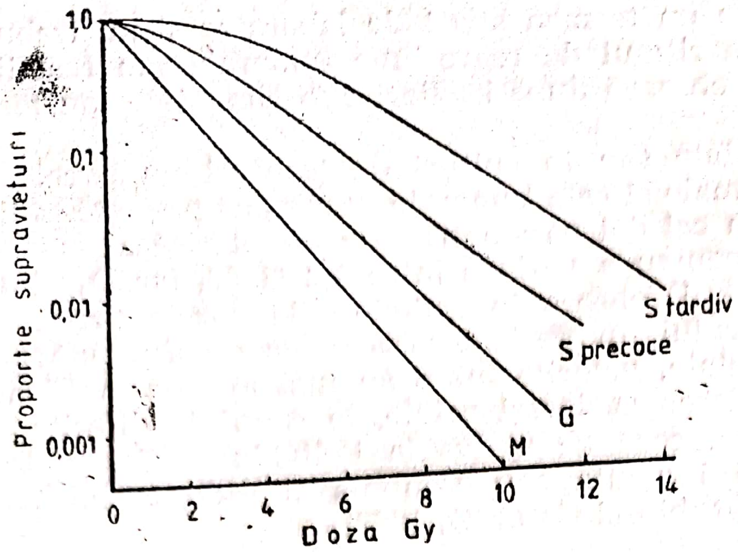


Fig. 2.18. — **Variațiile radiosensibilității celulelor V79 în raport cu poziția lor în ciclul celular (Denekamp, 1986).**

scăzute de oxigen, sub 0,1%, celulele sînt aproximativ de 3 ori mai rezistente decît în condiții normale (20% oxigen) (fig. 2.19). Influența oxigenului este apreciată pe baza valorilor OER (oxygen enhancement ratio) sau raportul de creștere a efectului oxigen, care reprezintă raportul dintre doza necesară pentru obținerea aceleiași distrugeri celulare în absența oxigenului, față de doza în condiții normale de oxigenare. Influența oxigenului se explică prin interacțiunea cu radicalii liberi din mediul iradiat, cărora le potențează și le prelungește starea puternic reactivă, intensificînd astfel efectul letal al iradierii. În afara acestui mecanism, lipsa oxigenului diminuă capacitatea de reparare a leziunilor subletale, după cum demonstrează reducerea *umărului* curbelor de supraviețuire.

Valorile OER variază cu un factor între 2,5 și 3,0, ceea ce înseamnă că în hipoxie doza necesară pentru obținerea unui efect identic trebuie crescută practic de 3 ori față de condițiile normale de oxigenare.

Hipoxia tumorală este un fenomen obișnuit, prezent încă de la dimensiuni sub 1 mm. Calcule și măsurători experimentale au arătat că oxigenul difuzează pînă la 100 μm distanță de capilare, după care scade rapid și ajunge la 0 la circa 150 μm. Zona cuprinsă între 100 și 150 μm

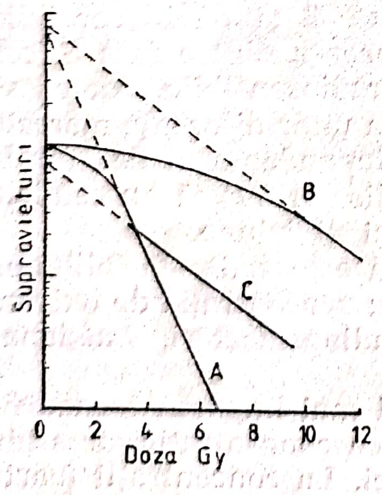


Fig. 2.19. — **Curbele de supraviețuire pentru celule tumorale bine oxigenate (A), celule tumorale hipoxice (B) și populație celulară tumorală mixtă — oxigenată și hipoxică (C). (Hellman, 1985).**

este hipoxică și constituie una din cauzele frecvente ale eșecurilor în radioterapia cu fotoni. Efectul oxigenului este mai evident în regiunea exponențială a curbelor de supraviețuire, pentru care repararea celulară este minimă. În regiunea *umărului* diferențele nu mai sînt atît de importante și utilizarea dozelor mici, care se situează în acest loc, favorizează supraviețuirea țesuturilor normale și reprezintă o soluție posibilă de combatere a hipoxiei tumorale, confirmată de altfel de rezultatele brachiterapiei.

(b) *Tipul radiației:* mecanismul de acțiune al diverselor tipuri de radiații utilizate în radioterapie este identic, dar pentru doze fizice egale efectul lor biologic este diferit. Ionizările și excitările produse prin absorbția radiațiilor sînt aceleași, dar repartiția lor spațială diferă în funcție de energia și natura radiației și prin aceasta se explică diferențele de eficacitate observate.

Distribuția spațială a ionizărilor de-a lungul traiectoriei unei radiații este caracterizată de transferul liniar de energie (TLE), care reprezintă energia transferată mediului pe unitatea de lungime a traiectoriei, exprimată în keV/μm. Eficacitatea biologică a unei radiații crește proporțional cu densitatea ionizării produse, respectiv TLE, deoarece cu cît ionizarea este mai intensă, crește probabilitatea de lezare a structurilor biologice iradiate (fig. 2.20).

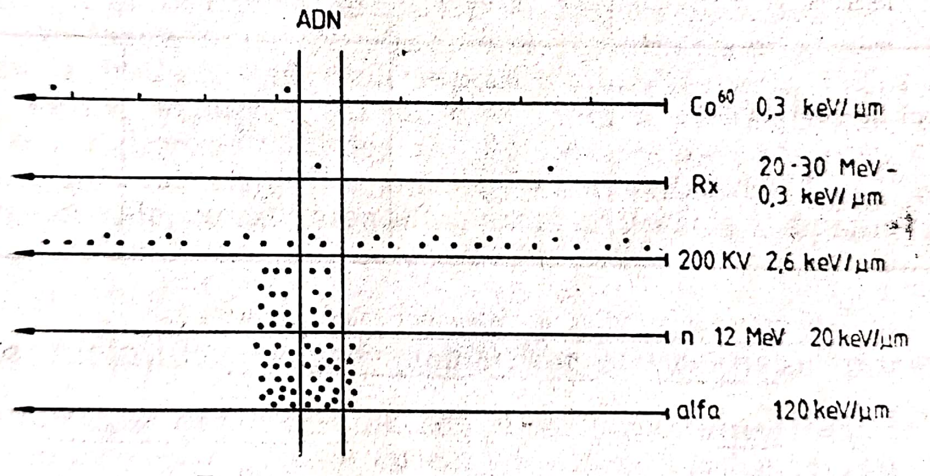


Fig. 2.20. — **TLE și densitatea de ionizare.**

Radiațiile sînt caracterizate de o valoare medie a TLE și din acest punct de vedere se disting două categorii: radiații cu TLE ridicat și scăzut.

Radiațiile cu TLE ridicat produc o ionizare extrem de intensă, care provoacă în celule leziuni practic ireparabile, ceea ce se manifestă în reducerea valorii numărului de extrapolare, înclinarea curbelor de supraviețuire și diminuarea importanței oxigenului (fig. 2.21). Efectele biologice produse de radiațiile cu TLE ridicat sînt astfel mult mai importante decît cele ale radiațiilor slab ionizante, respectiv cu TLE scăzut. Aceste diferențe de eficacitate sînt exprimate prin noțiunea de eficacitate biologică relativă, EBR, care este raportul dintre doza de radiații gamma a cobaltului sau fotoni de mare energie (6—40 MeV) și doza de radiații considerată necesară pentru obținerea unui efect biologic identic.

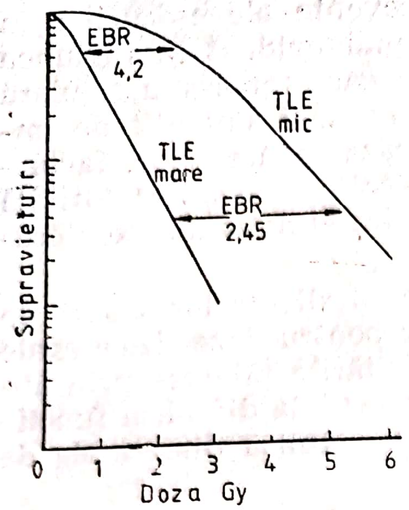


Fig. 2.21. — Curbe de supraviețuire pentru radiații cu TLE ridicat și scăzut.

Eficacitatea biologică relativă variază între 1 și 4, în funcție de tipul radiației și este corelată cu valorile TLE și OER (tabelul 2.V). Eficacitatea biologică nu este identică cu eficacitatea terapeutică, fenomen clinic mult mai complex, în care intervin și alți factori fizici și biologici.

c) *Factori radiosensibilizatori sau radioprotectori:* răspunsul la iradiere poate fi modificat prin intermediul unor substanțe chimice, care intrînd în combinație cu produșii de radioliză pot acționa în sensul unei radiosensibilizări sau radioprotecții celulare (fig. 2.22).

În raport cu modul lor de acțiune, agenții radiosensibilizatori pot fi grupați în urmtăoarele clase:

— sensibilizatori ai celulelor hipoxice: reprezentanții acestei clase sînt Metronidazolul și Misonidazolul, substanțe electronafinice;

TABELUL 2.V

Valorile TLE, EBR și OER pentru diferite tipuri de radiații

Radiația	TLE keV	EBR	OER
^{60}Co	0,3	1,00	2,5
e^- și fotoni 20—30 MeV	0,3	1,00	2,5—3,00
200 kv	2,6	1,15	2,0
Neutroni	9,5		
12 MeV	20,0	3,00	1,5
Alfa	120,0	4,00	1,0

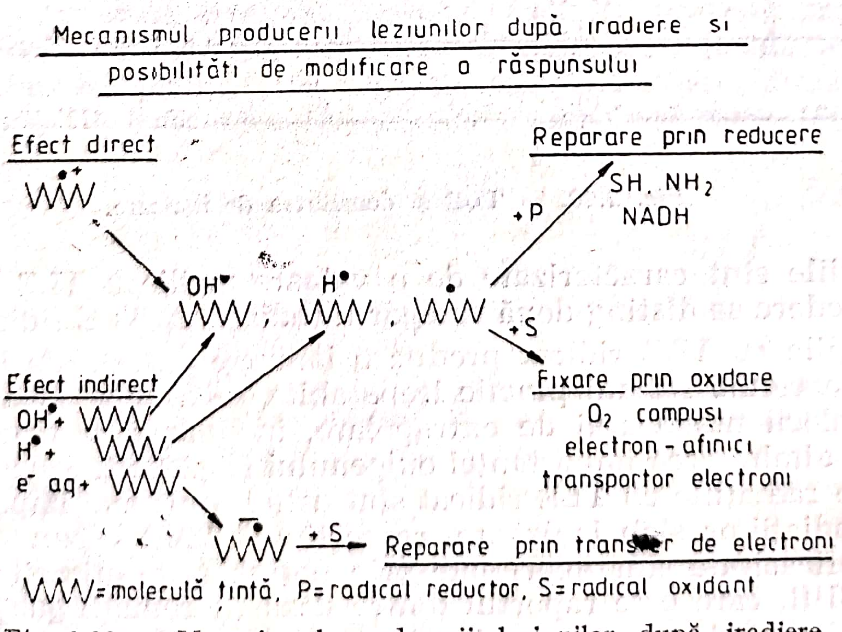


Fig. 2.22. — Mecanismul producerii leziunilor după iradiere și posibilități de modificare a răspunsului (Philips, 1985).

Scanned with OKEN Scanner

— agenţi care scad cantitatea celulară de grupări tiol, în special a glutationului: dietilmaleat (DEM), buthion-SR-sulfoximin (BSO);

— inhibitori ai proceselor de reparare a leziunilor subletale: 3-deoxiadenozin, Ara-A;

— analogi pirimidinici halogenaţi, care încorporaţi în structura ADN, cresc vulnerabilitatea acestuia: bromdeoxiuridin (BUdR), ioddeoxiuridin (IUdR).

În ciuda premiselor teoretice foarte atrăgătoare, utilizarea radiosensibilizatorilor nu s-a putut impune în radioterapia clinică, datorită reacţiilor adverse importante şi a unui factor terapeutic redus. Mai promiţătoare este aplicarea radioprotectorilor, care sînt compuşi sulfhidrilici de tipul cisteinei şi cisteaminei. Aceşti compuşi au o proprietate foarte avantajoasă şi anume protecţia preferenţială a celulelor normale şi bine oxigenate faţă de cele tumorale şi hipoxice.

(d) *Fracţionarea sau etalarea,* respectiv condiţiile practice de aplicare a iradierii asupra cărora vom reveni, pot de asemenea să modifice răspunsul la iradiere.

Termenii radiosensibilitate şi radiorezistenţă sînt noţiuni de laborator, folosite pentru caracterizarea curbelor de supravieţuire obţinute pe culturi de celule. Radiosensibilitatea sau radiorezistenţa trebuie exprimate pe baza valorilor *n* sau D_0, măsurate pe curbele de supravieţuire celulară şi trebuie diferenţiate de răspunsul la iradiere, fenomen care are loc la un nivel structural mai complex, tisular sau de organ. Răspunsul la iradiere sau radioresponsivitatea se poate manifesta imediat sau tardiv, explicînd utilizarea eronată a calificativelor de radiosensibil sau radiorezistent, dar în radioterapie ne interesează efectele finale, care în cazul tumorilor sînt obţinerea controlului local, iar pentru ţesuturile normale, conservarea integrităţii anatomice şi funcţionale.

2.2.5.
Acţiunea radiaţiilor asupra ţesuturilor şi organelor normale

Ţesuturile şi organele sînt complexe structurale formate din mai multe clase de celule, fiecare cu caracteristici cinetice proprii. Deoarece efectul iradierii devine manifest cu ocazia mitozei, ţesuturile care proliferează răspund mai rapid decît cele cu activitate mitotică redusă sau absentă (tabelul 2.VI).

TABELUL 2.VI

Populaţii celulare şi caracteristicile lor cinetice (Duncan şi Nias, 1977)

Turnover absent Index mitotic absent	Turnover absent sau lent Index mitotic scăzut	Turnover rapid Index mitotic ridicat
Sistem nervos central Organe de simţ Medulara suprarenală	Ficat Tiroidă Endoteliu vascular Ţesut conjunctiv	Epiderm Epiteliu intestinal Măduva oaselor Gonade

Momentul în care leziunile funcționale după iradiere pot fi detectate depinde de intervalul de timp în care survine moartea celulelor și de nivelul depleției celulare care poate fi tolerată, respectiv de rezerva funcțională a țesutului sau organului în cauză. Pielea poate fi iradiată cu 10—15 Gy, fără ca totuși să apară nici măcar o radiodermită uscată, deși celulele proliferative din stratul bazal sînt reduse sub 1%. Radiodermita exsudativă apare după 20—30 Gy, doză care reduce supraviețuirea celulelor bazale sub 0,01% și este maximă după 3 săptămîni, interval corespunzător timpului normal de tranzit al celulelor din stratul bazal în cel superficial. Aceste celule diferențiate, care nu se mai divid, mențin integritatea pielii pînă cînd imposibilitatea de diviziune a celulelor din stratul bazal se manifestă prin incapacitatea lor de a înlocui celulele pavimentoase cheratinizate din straturile supraiacente, pe măsura eliminării lor prin descuamarea fiziologică sau determinate de radiații (Denekamp, 1986).

Corelația dintre intervalul de latență pînă la manifestarea efectului iradierii și natura țesutului poate fi ilustrată prin modul în care survine moartea după iradierea totală a organismului. După iradierea corporală totală cu doze mari, peste 10 Gy, șoarecii mor în 4—7 zile prin lezarea epiteliului intestinal, care determină o pierdere excesivă de lichide și electroliți, concomitent cu favorizarea unei invazii microbiene masive. După doze mai mici, de 7—10 Gy, intestinul se reface suficient de repede pentru a împiedica dezvoltarea sindromului intestinal letal, dar animalele sucombă după 12—30 zile prin infecții grave și hemoragii, datorită scăderii leucocitelor și trombocitelor (sindrom medular). În ambele cazuri, moartea animalelor este corelată cu turnoverul sau ritmul de înlocuire a elementelor diferențiate: 7—10 zile pentru epiteliul intestinal și 14—28 zile pentru măduva oaselor.

Țesuturile sînt formate din celule parenchimatoase cu rol funcțional și o rețea conjunctiv-vasculară care asigură suportul metabolic necesar activității lor (fig. 2.23). Funcția țesutului este asigurată de elementele diferențiate, mature, care provin din celule sușe. Durata de viață a celulelor mature și posibilitățile lor de înlocuire sînt proprietăți caracteristice diferitelor țesuturi și ele vor determina în ultima instanță manifestarea și intensitatea răspunsului la iradiere.

Modificările tisulare după iradiere pot fi induse prin lezarea directă a celulelor parenchimatoase sau indirect, prin lezarea rețelei conjunctiv-vasculare. Răspunsul la iradiere este rezultatul distrugerii celulelor parenchimatoase definitive, care dacă nu pot fi înlocuite, duc la hipoplazia sau atrofia țesutului, cu compromiterea, pînă la dispariție, a funcției acestuia.

Țesuturile cu turnover rapid răspund foarte prompt la iradiere, deoarece, mitozele fiind frecvente, moartea celulelor parenchimatoase devine repede manifestă, dar aceste efecte acute sînt tranzitorii, datorită înlocuirii rapide a celulelor distruse și astfel funcția țesutului nu va fi decît temporar compromisă.

În țesuturile cu turnover lent sau absent moartea mitotică este un fenomen relativ rar, care nu se va manifesta funcțional decît la mult timp după iradiere. În aceste cazuri, cîștigă în importanță mecanismul

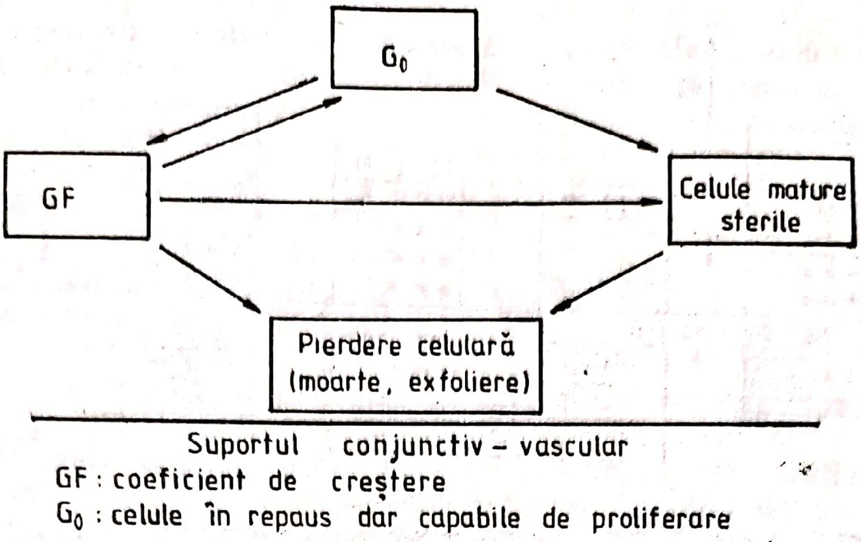


Fig. 2.23. — Reprezentarea schematică a organizării cinetice a țesuturilor.

indirect de acțiune, prin lezarea rețelei vasculare și a țesutului conjunctiv de susținere.

Leziunile endoteliului vascular duc la creșterea permeabilității, cu formarea unui transudat sau edem în spațiul interstițial. Ulterior apare un exsudat inflamator, care declanșează un proces de fibroză perivasculară și interstițială, ce va determina o creștere a barierei histo-hematice, concomitent cu reducerea microcirculației. La doze mari, aceste modificări sînt mai rapide, fiind favorizate de obstrucția lumenului capilar fie prin tromboze, fie prin proliferarea celulelor endoteliale, cu același rezultat final de reducere a circulației capilare și de creștere a barierei histo-hematice. Reducerea aportului nutritiv prin aceste modificări vasculo-conjunctive au ca rezultat o scădere treptată a capacității funcționale și a numărului total de celule parenchimatoase active, peste care se suprapun modificările legate de procesul natural de îmbătrînire sau leziunile reziduale după iradiere ale celulelor parenchimatoase. Hipoplazia tisulară astfel indusă, în prezența unei insuficiențe circulatorii locale, determină un proces de fibroză cicatriceală cu reducerea în continuare a circulației și se formează un cerc vicios, pînă la epuizarea rezervei funcționale a organului sau țesutului iradiat, care devine din ce în ce mai susceptibil la alte injurii (traumatisme, infecții) (fig. 2.24).

Modificările tisulare după iradiere nu sînt specifice și au un caracter progresiv, devenind mereu mai pregnante pe măsura trecerii timpului; de aceea aprecierea răspunsului la iradiere a unui țesut sau organ se face în mod arbitrar, pe baza gradului maxim de hipoplazie observat pînă la 2 luni după iradiere (Casarett, 1980). După acest interval, modificările tisulare sau organice sînt considerate cronice sau tardive și au la bază mecanismul indirect, conjunctiv-vascular, indiferent de răspunsul inițial al celulelor parenchimatoase (Rubin, 1984).

Susceptibilitatea țesuturilor sau organelor iradiate pentru leziuni tardive se explică prin această insuficiență funcțională, cu caracter progresiv a rețelei vascular-conjunctive, care nu mai este capabilă să facă

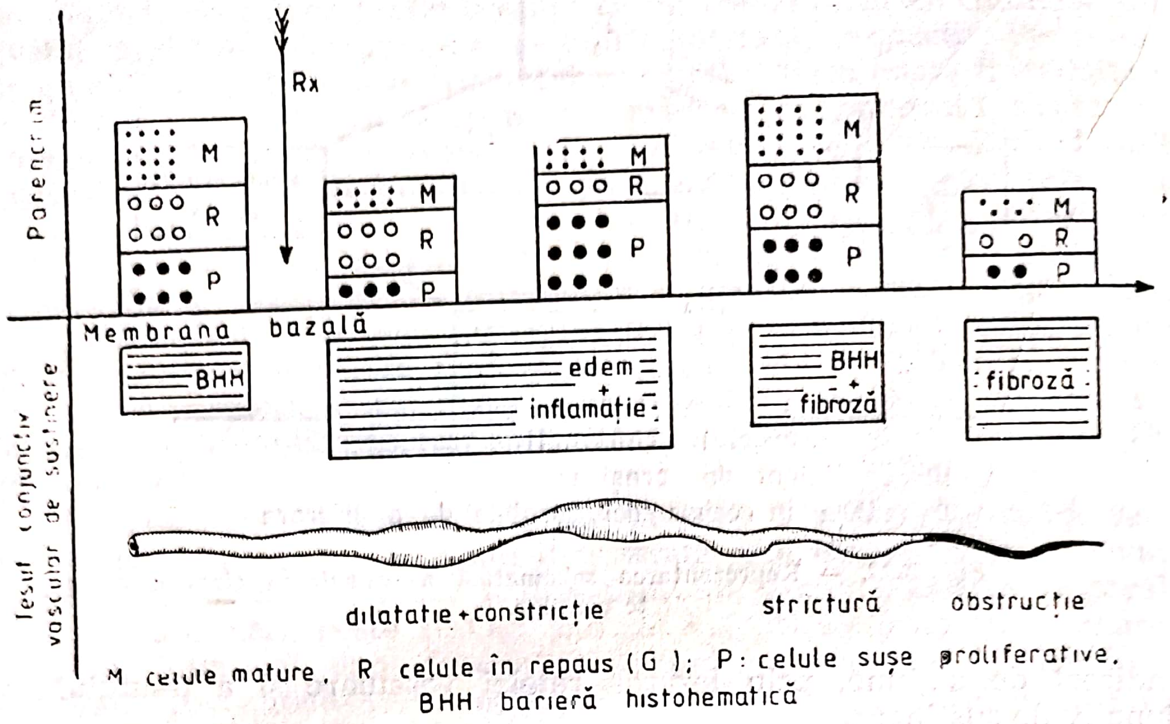


Fig. 2.24. — **Evoluția histologică a leziunilor după iradiere (Rubin și Casarett, 1968).**

față unor noi solicitări și orice infecție sau traumatism poate declanșa o radionecroză tardivă, la cîțiva ani după iradiere.

Concomitent cu distrugerea celulelor parenchimatoase și a rețelei conjunctiv-vasculare, iradierea declanșează totodată procese prin care organismul caută să limiteze intensitatea și extinderea leziunilor, concretizate în modificări de structură a țesuturilor și caracteristicilor lor cinetice. Aceste procese sînt schematizate sub forma celor 4 R ai radiobiologiei: *r*esincronizare, *r*eparare, *r*epopulare și *r*eoxigenare, ultima fiind caracteristică numai țesuturilor tumorale.

(a) *Resincronizarea:* este dată de progresiunea celulelor supraviețuitoare în ciclul celular și are ca rezultat o variație ciclică a radiosensibilității, fiind de fapt o manifestare a reparării leziunilor celulare subletale.

Prima doză va distruge preferențial celulele aflate în fazele mai radiosensibile ale ciclului celular. Celulele supraviețuitoare, mai radiorezistente, vor avea totuși leziuni subletale care se vor repara în intervalul dintre iradieri, concomitent cu progresiunea celulelor spre faze mai radiosensibile. Progresiunea celulelor în ciclu se face relativ în bloc sau sincron, deoarece inhibiția mitozei este cu atît mai puternică, cu cît celulele iradiate au fost mai aproape de faza M.

(b) *Repopularea:* după inhibiția inițială a mitozelor și distrugerea de celule, în țesutul iradiat se constată o intensă activitate proliferativă, care tinde să regenereze populația celulară la nivelul inițial. Pentru țesuturile normale au fost identificate 4 mecanisme de regenerare:

— scurtarea ciclului celular,

— creșterea compartimentului celulelor sușe, respectiv a coeficientului de proliferare, în primul rînd prin recrutarea celulelor aflate în G_0, (de-

Scanned with OKEN Scanner

semnată de unii autori ca al cincilea R, pentru a-i sublinia importanța) (Chapman, 1980),

— proliferarea țesuturilor sănătoase de la periferia zonei iradiate și

— migrarea de celule normale de la distanță, în zona iradiată.

Natura factorilor biologici care intervin în repopularea celulară după iradiere nu este încă elucidată și s-au emis mai multe ipoteze: creșterea cantității de substanțe nutritive care stimulează proliferarea celulară, stimulare indusă de necroza celulară sau diminuarea substanțelor cu acțiune inhibitorie asupra creșterii celulare.

Repopularea începe relativ tardiv, după un interval variabil de la iradiere, în funcție de doză și țesut, ca și cum ar fi necesar să se acumuleze o anumită cantitate de leziuni înainte de a fi declanșată. Leziunea critică este localizată probabil în celulele parenchimatoase mature, care atît timp cît asigură funcția țesutului nu inițiază mecanismele de regenerare; odată depășit acest prag, regenerarea este inițiată și este foarte intensă și prelungită, pînă la o refacere funcțională cît mai completă. Intervalul de latență și debutul regenerării este condiționat de doza administrată și de caracteristicile cinetice ale țesutului. Cu cît doza administrată este mai mare, deci distrugerea celulară mai importantă, perioada de latență este mai scurtă, mai ales pentru țesuturile cu turnover rapid.

Diferențele în ceea ce privește declanșarea repopulării pot fi explicate prin structura de organizare a țesuturilor în cauză, care pot fi împărțite în țesuturi ierarhizate și flexibile (Wheldon și colab., 1982). În țesuturile ierarhizate există o deosebire anatomică și funcțională între celulele proliferative și cele diferențiate, în timp ce în țesuturile flexibile fiecare celulă poate să susțină o funcție diferențiată, dar cînd este solicitată se poate divide pentru a da naștere la două celule fiice.

Într-un țesut ierarhizat, depleția celulară prin pierderi naturale se face pe seama compartimentului diferențiat și din această cauză există totdeauna o perioadă de latență pînă la recunoașterea ei și declanșarea proliferării compensatorii în compartimentul specializat. Într-o populație flexibilă însă, orice pierdere celulară va stimula proliferarea celulelor învecinate pentru refacerea nivelului celular normal. În intestin și măduva oaselor, care fac parte din categoria țesuturilor flexibile, proliferarea compensatorie apare mult mai rapid decît pentru piele, care este un țesut ierarhizat.

(c) *Repararea leziunilor* după iradiere: înglobează totalitatea proceselor celulare și tisulare declanșate pentru înlăturarea consecințelor iradierii. Procesele de reparare tisulară și organică propriu-zise pot fi primare sau tipice și secundare sau atipice (Rubin și Casarett, 1968).

Procesele primare de reparare includ procesul de reparare celulară a leziunilor subletale și potențial letale și repopularea celulară, cu toate mecanismele ei, avînd ca rezultat regenerarea parenchimului distrus cu celule identice cu cele de origine.

Procesele secundare de reparare duc la înlocuirea celulelor parenchimatoase cu celule diferite de cele de origine, în special de natură conjunctivă, fapt care în final va duce la o fibroză a zonei iradiate. Pe măsură ce gravitatea leziunilor tisulare este mai mare, procesul primar de reparare este înlocuit cu cel secundar, rezultatul fiind sclerozarea și

Scanned with OKEN Scanner

fibrozarea organului iradiat, asociate cu modificări degenerative ale vascularizației și țesutului conjunctiv interstițial, printr-un mecanism identic cu cel al producerii efectelor tardive ale iradierii.

Unele țesuturi cu turnover lent, cum sînt glandele salivare sau plămînul, prezintă un aspect aparte al procesului de reparare, în sensul că se desfășoară de-a lungul unei perioade mult mai lungi decît în mod obișnuit și devine manifest numai după cîteva luni, pînă atunci fiind cu totul absent. Fenomenul a fost descris de Hornsey și Field în 1980 ca o reparare „lentă“ sau „înceată“ („slow-repair“) tipică, dar fără să i se cunoască natura exactă.

Evoluția histopatologică a leziunilor are loc astfel în 4 faze (Rubin și Casarett, 1968) (fig. 2.24):

— faza I: caracterizată prin leziuni acute celulare și inițierea mecanismelor de refacere celulară și reparare tisulară;

— faza II: procesele de reparare devin evidente, dar se schițează leziunile cronice (după 2 luni de la iradiere), în stadiul lor incipient;

— faza III: numărul celulelor parenchimatoase rămîne constant, dar progresează fibroza arteriolo-capilară și interstițială. Funcția țesuturilor și organelor este păstrată, durata acestei faze fiind dependentă de doza administrată;

— faza IV: fibroza arteriolo-capilară și interstițială progresează și poate să determine insuficiența funcțională a țesutului sau organului, agravată prin suprapunerea altor injurii (infecții, traumatisme) sau unor fenomene biologice normale sau patologice (îmbătrînire, diabet, arterioscleroză etc.).

În radioterapie, reacțiile sau sechelele tardive sînt mai importante decît cele acute, ele fiind astăzi principalul factor care determină toleranța și limitează doza de radiații. Între intensitatea reacțiilor acute și gravitatea sechelelor tardive nu există în general nici o corespondență și disocierea lor este favorizată de modul clasic de fracționare, respectiv 1,8—2 Gy, de 5—6 ori pe săptămînă. Răspunsul la iradiere poate fi însă mult influențat prin utilizarea altor scheme de fracționare, diferite de cele clasice. Țesuturile cu turnover lent, la care răspunsul la iradiere se observă mai tardiv, sînt mai sensibile la modificările de fracționare decît țesuturile rapid proliferative normale sau cele tumorale.

Iradierea cu doze mici multiple sau iradierea fracționată clasică va determina apariția rapidă a efectelor în țesuturile proliferative, datorită celulelor care mor în momentul mitozei. Spre sfîrșitul tratamentului însă, efectele acute scad în intensitate, datorită înlocuirii celulelor distruse cu celule noi, provenite din celule sușe, care asigură regenerarea sau repopularea țesutului lezat. La cîteva luni sau ani după iradiere, aceste țesuturi vor fi aproape sau cu totul intacte și funcția lor păstrată în întregime. La rîndul lor, celulele tumorale vor fi distruse treptat și dacă doza totală este suficient de mare, se va obține dispariția lor completă. Țesuturile cu turnover lent vor fi puțin lezate și practic fără manifestări acute datorită numărului redus de mitoze. Deoarece numărul de celule distruse este mic, efectele tardive vor fi minime și capacitatea funcțională a țesutului este păstrată (fig. 2.25).

Dacă iradierea se face cu fracțiuni mari de doză, efectele acute pentru țesuturile proliferative și distrugerea tumorală vor fi aceleași ca

FRACȚIONARE CONVENȚIONALĂ (După Hall, 1985)

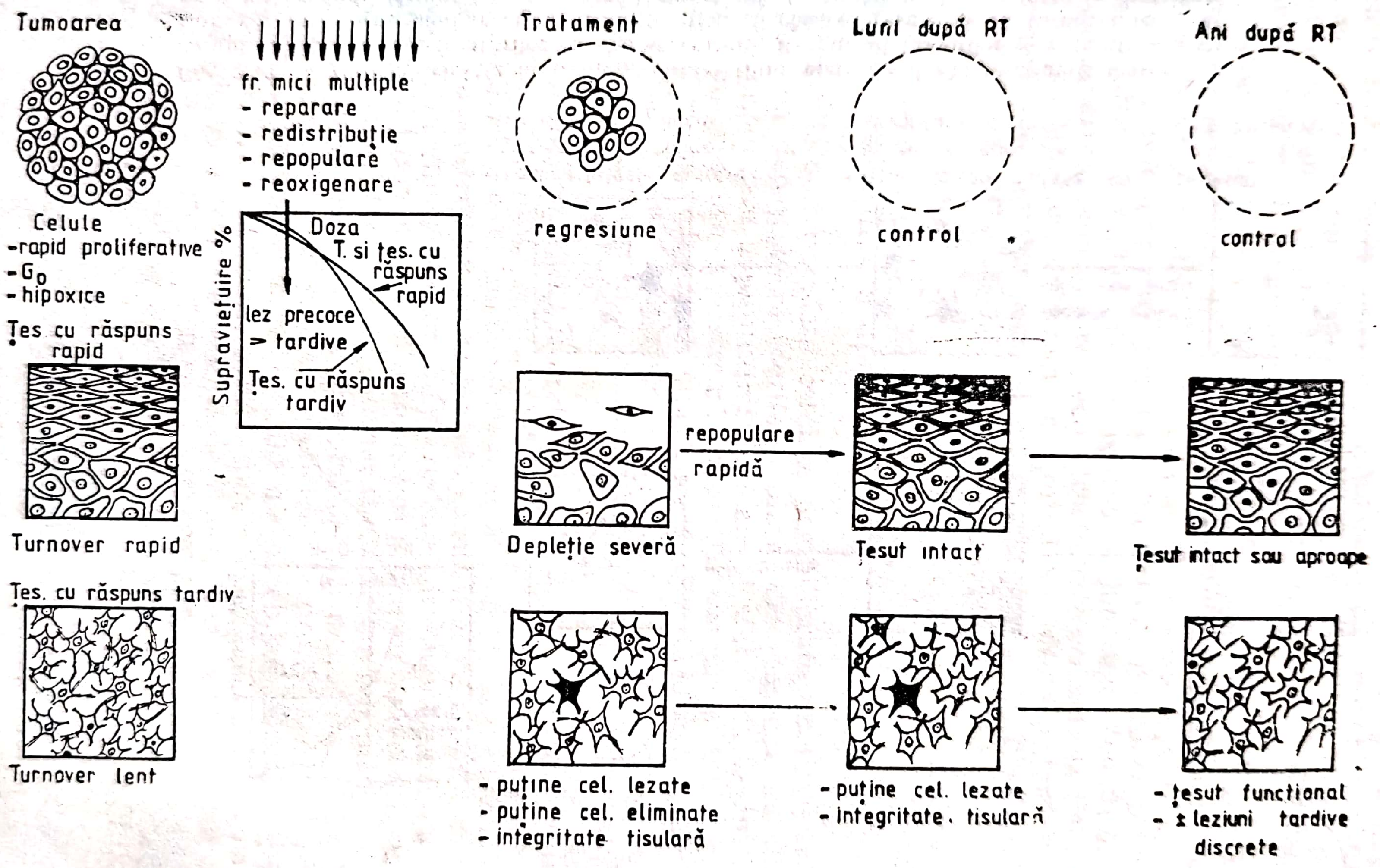


Fig. 2.25. — **Modelul cinetic al iradierii cu fracționare clasică: dozele mici pe fracțiune induc relativ mai puține leziuni țesuturilor lent proliferative decît celor cu turnover rapid, curba de supraviețuire fiind mai arcuită. Tumorile regresează și dispar. Țesuturile cu turnover rapid răspund precoce, dar efectele iradierii dispar curînd, datorită repopulării prin proliferarea celulelor restante (Hall, 1985).**

Scanned with OKEN Scanner

HIPOFRACȚIONARE (După Hall, 1985)

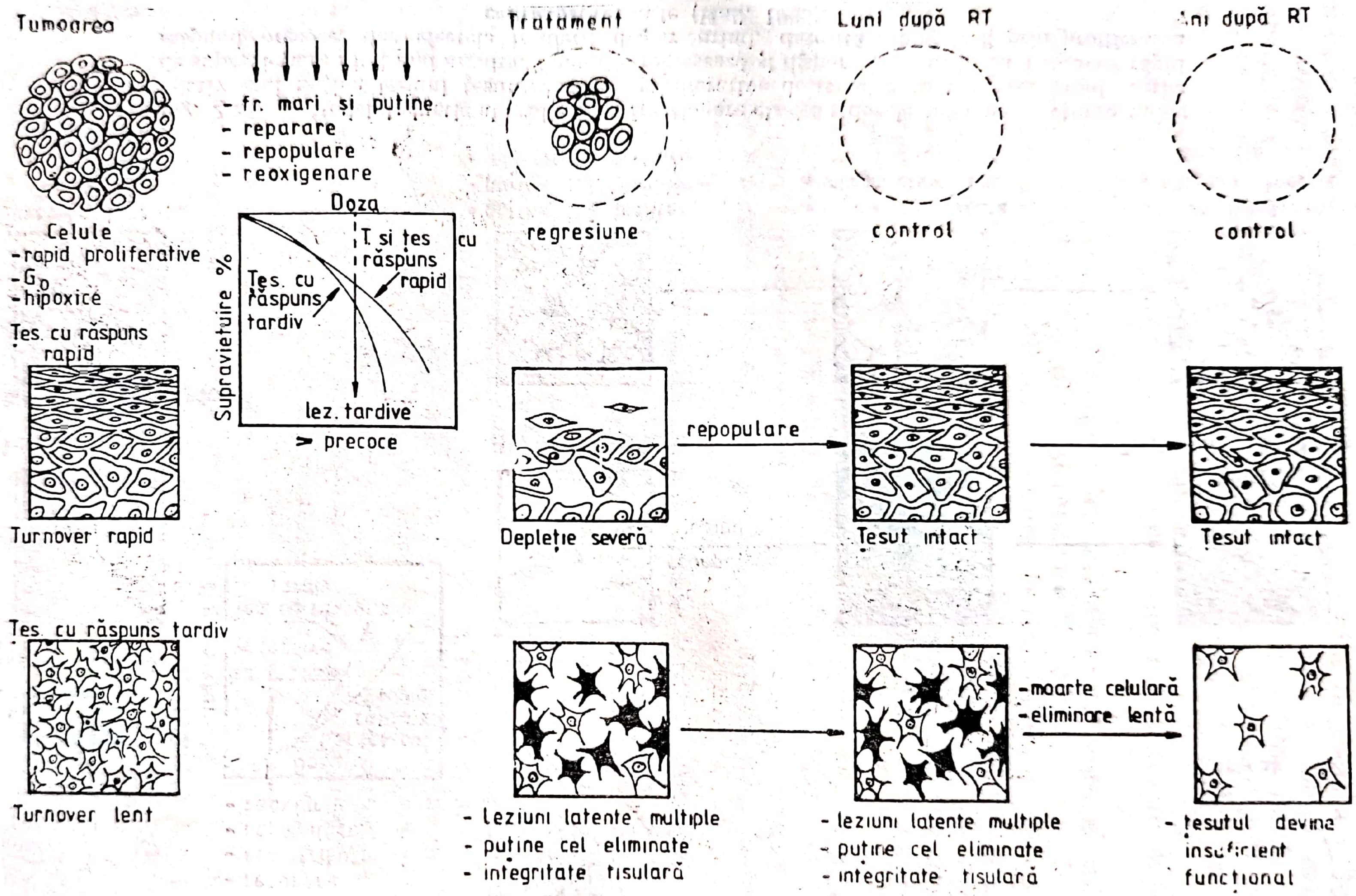


Fig. 2.26. — Modelul cinetic al iradierii cu fracțiuni mari de doză: fracțiunile mari induc leziuni mai accentuate țesuturilor cu răspuns tardiv. Răspunsul tumorilor și al țesuturilor cu turnover rapid este similar cu modelul fracționării clasice. Țesuturile cu turnover lent vor avea un grad de leziuni latente, care devin manifeste cînd celulele vor intra în diviziune, luni sau ani după iradiere (Hall, 1985).

pentru fracțiunile mici, multiple, dacă dozele totale sînt similare. Diferențele apar în țesuturile cu turnover lent, pentru care curba de supraviețuire este mai arcuită atît pentru fracțiunile mici multiple, cît și pentru fracțiunile mari de doză. Fracțiunile mari de doză vor induce comparativ mai multe leziuni letale celulelor cu turnover lent decît rapid, dar ele nu devin manifeste decît după un interval mai lung, corespunzător timpului în care are loc diviziunea și care în clinica umană se măsoară de multe ori în ani (fig. 2.26).

Diferența dintre panta curbelor de supraviețuire pentru efectele acute și tardive poate fi influențată astfel prin modificarea fracționării clasice. Efectele tardive pot fi reduse la minimum prin creșterea numărului de fracțiuni, care pot fi administrate cu o etalare convențională, clasică, de 6—8 săptămîni, sau redusă la jumătate, constituind așa-numitele hiperfracționare și respectiv fracționare accelerată. Parametrul cel mai important care determină magnitudinea efectelor tardive este deci mărimea dozei pe fracțiune și nu numărul total de fracțiuni (Fletcher, 1983; Withers, 1985).

2.2.6. Acțiunea radiațiilor asupra tumorilor

Tumorile sînt populații celulare neechilibrate, proliferative, în care proliferarea depășește pierderile celulare. Ele respectă structura generală de organizare a țesuturilor normale și sînt formate din celule tumorale propriu-zise și o stromă conjunctiv-vasculară. Celulele tumorale la rîndul lor sînt clonogenice, angajate în diviziune sau în afara ciclului celular, G_0 și celule incapabile de reproducere sau sterile, care mai devreme sau mai tîrziu mor sau sînt eliminate, constituind pierderea celulară.

Parametrii cineticii tumorale sînt aceiași ca și pentru țesuturile normale: durata ciclului celular, coeficientul de creștere și factorul de pierdere celulară, dar cu unele particularități legate de natura lor malignă. Ritmul de creștere tumorală nu este constant și pe măsură ce înaintează în vîrstă, încetinește. Ritmul de creștere corespunde unei funcții exponențiale de tip gompertzian, care indică o frînare a creșterii, ce se accentuează în timp și care este caracteristică multor fenomene biologice. În general, o tumoare cu cît se dezvoltă de mai mult timp și are un volum mai mare, cu atît va avea un coeficient de proliferare mai redus, crescînd proporția celulelor în G_0 și pierderea celulară. Durata ciclului celular rămîne însă constantă, pentru tumorile umane fiind în general între 0,6—5 zile, cu o valoare modală de 2 zile, ceea ce este în mare contrast cu timpul lor mediu de dublare, în mediu de 2 luni (Pardee, 1985). Această discrepanță subliniază importanța factorului de pierdere celulară sau faptul că tumorile umane au un coeficient de creștere redus, în ciuda unei activități proliferative foarte intense (Guichard, 1980).

Ritmul de creștere tumorală este influențat și de alți factori, cum sînt statusul imunologic al gazdei, sau factori metabolici, ca aportul de substanțe nutritive, factori de creștere, pH, concentrația de oxigen. Fenomenul cel mai important care influențează creșterea tumorală este rămî-

nerea în urmă a microcirculaţiei faţă de necesităţile metabolice ale tumorii, cu apariţia zonelor de necroză. Tumorile experimentale sînt formate din cordoane de celule, centrate de un capilar, raza lor fiind de circa 90 de microni şi înconjurate de zone necrotice. Zonele de necroză sînt deja prezente la un diametru de 10—12 microni şi datele experimentale au fost confirmate şi pentru tumorile umane (Guichard, 1980). Radiosensibilitatea scade relativ puţin atît timp cît presiunea parţială a oxigenului se menţine peste 20 mmHg, dar scade rapid la aproape jumătate pentru valori de circa 4 mmHg, ceea ce ar corespunde la circa 100—150 microni distanţă de capilar (fig. 2.27).

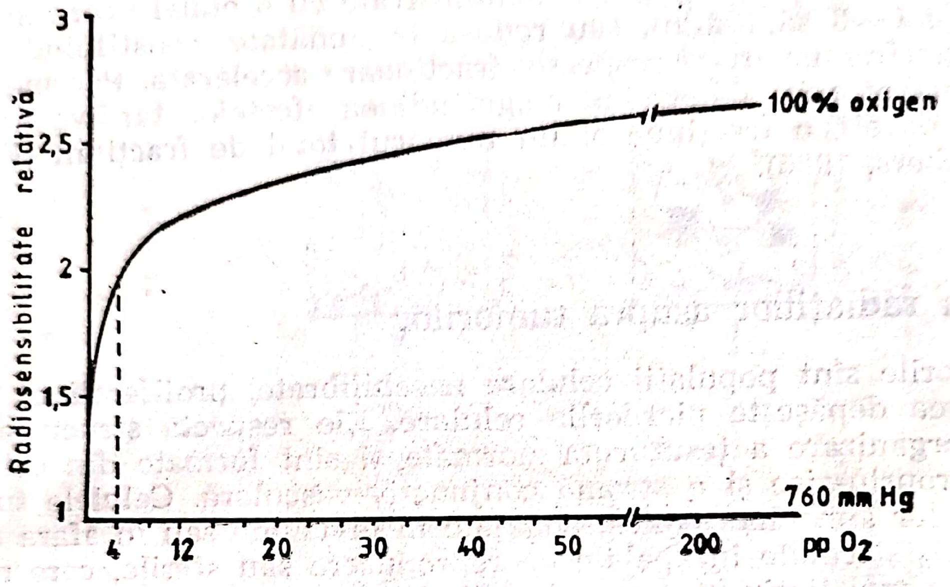


Fig. 2.27. — Variaţia radiosensibilităţii în funcţie de concentraţia locală de oxigen (Thomlinson, 1973).

Proporţia de celule hipoxice în tumori variază între 10—40%, în medie 20%, dar importanţa lor este considerabilă, mai ales în cazul folosirii unor fracţiuni mari de doză. Pe lîngă această hipoxie cronică, recent a fost descris un fenomen de hipoxie acută, la fel de importantă sau poate chiar mai mult decît cea cronică (Sutherland şi Franko, 1980). Hipoxia acută este determinată de o funcţionare anormală a microcirculaţiei intratumorale, datorită unor spasme funcţionale sau tromboze, hemoragii, compresiuni sau şunturi capilare temporare la suprafaţa tumorilor. Hipoxia acută interesează celulele situate în imediata vecinătate a capilarelor, care fiind de obicei în faza S a ciclului, le conferă un grad crescut de radiorezistenţă faţă de celulele în hipoxie cronică, aflate în G_1. Observaţiile clinice sprijină această ipoteză, majoritatea recidivelor tumorale plecînd din periferia bine vascularizată a tumorilor şi nu din zonele necrotice centrale. Iradierea cu doze fracţionate mari agravează deficitul circulator intratumoral şi favorizează apariţia hipoxiei acute şi prin aceasta instalarea radiorezistenţei tumorale.

Pierderea de celule este un alt factor important al creşterii tumorale, care pentru tumorile umane joacă un rol foarte important, existînd o corelaţie între aceasta şi radiocurabilitate (tabelul 2.VII). Multe

TABELUL 2.VII

Parametrii cineticii tisulare pentru unele tumori umane (Fletcher, 1983)

Histologie	Timp potențial de dublare (zile)	Timp real de dublare (zile)	Pierdere celulară %
Limfom Burkitt	1,2	2,8	69
Cc pulmonar cu celule mici	3,8	79	95
Cc spinocelular	4,1	58	93
Adenocarcinom			
— digestiv	3,7	95	96
— mamar	24	105	78
Malanom	11	54	80

tumori au un timp de dublare lung, dar asta nu înseamnă obligatoriu că este dat de o producție redusă de celule. De multe ori, în special în cazul carcinoamelor, ritmul lor lent de creștere corespunde unei activități proliferative extrem de intense, dar în care producerea de celule este imediat anihilată sau echilibrată de o pierdere de celule de aceeași amploare, care devine astfel un parametru determinant al creșterii tumorale. Pierderea celulară poate să survină prin mai multe mecanisme, cum sînt moartea celulară prin autoliză, fagocitoză, apoptosis sau pierderile celulare prin exfoliere sau metastazare. Nu se cunoaște încă dacă această pierdere celulară este rezultatul unor carențe nutritive, sau în cazul carcinoamelor constituie o reminiscență a originii lor epiteliale, pentru celulele care părăsesc stratul bazal, durata de viață fiind limitată (Denekamp, 1986).

Tumorile răspund la iradiere prin reducerea progresivă a volumului lor, care în funcție de doză poate fi mai mult sau mai puțin completă. Intervalul de timp în care are loc această regresiune diferă foarte mult în funcție de histologie: limfoamele regresează rapid, în cîteva ore, carcinoamele nediferențiate în zile, în timp ce sarcoamele sau adenocarcinoamele necesită săptămîni sau luni. Ritmul de regresiune depinde de natura constituenților tumorali care trebuie resorbiți și de timpul în care are loc moartea și liza celulară. Cînd proliferarea celulară este oprită prin iradiere, tumorile cu pierderi celulare mari vor regresa rapid, în timp ce tumorile cu pierderi celulare reduse vor avea o regresiune lentă, răspunsul la iradiere fiind determinat și în cazul tumorilor de caracteristicile lor cinetice.

Iradierea tumorilor induce leziuni identice cu cele ale țesuturilor normale, dar intervenția promptă și mai eficace a mecanismelor de apărare, în al doilea caz, explică diferențele dintre ele, diferențe care fac posibilă aplicarea cu succes a radioterapiei.

Celulele tumorale au parametrii de radiosensibilitate similari cu cei ai celulelor normale (tabelul 2.IV), iar efectele celulare ale iradierii sînt aceleași. După iradiere se constată prezența proceselor de refacere intracelulară a leziunilor subletale, cu reapariția umărului curbelor de supraviețuire. Diferențele devin manifeste la nivel tisular, distrugerea tumorală, întocmai ca pentru țesuturile normale, fiind rezultatul unui me-

canism direct de acţiune asupra celulelor sau indirect prin lezarea stromei conjunctiv-vasculare. După iradiere, şi în tumori se observă cei 4 R ai radiobiologiei, cu unele diferenţe faţă de ţesuturile normale:

(a) *Redistribuţia sau resincronizarea:* importanţa acestui fenomen depinde de proporţia de celule aflate în mitoză şi de distribuţia celorlalte în diferitele faze ale ciclului celular. Iradierea distruge iniţial celulele aflate în fazele radiosensibile (M, G_2 şi G_1), rămînînd cele din fazele radiorezistente (S, G_0 şi G_1 cînd este de lungă durată). De cinetica populaţiei celulare va depinde faptul dacă celulele reziduale vor progresa spre faze mai radiosensibile sau nu, în intervalul dintre iradieri, astfel că rezultatul unei iradieri fracţionate va depinde de doza administrată şi de intervalul dintre fracţiuni. Cu ritmul normal de fracţionare aplicat în radioterapie, în general la interval de 24 ore, este puţin probabil ca acest factor să joace un rol deosebit.

(b) *Reoxigenarea* este un fenomen specific tumorilor, datorită prezenţei celulelor hipoxice ca o consecinţă inerentă a insuficienţei funcţionale a reţelei vasculare intratumorale. Proporţia celulelor hipoxice în tumori creşte pînă la atingerea unui platou, în general 14—20% din volumul celular total, valoare ce reprezintă limita superioară a proporţiei de celule care pot fi aprovizionate cu substanţe nutritive sau epurate de cataboliţii toxici şi este caracteristică fiecărui tip de tumoare (Thomlinson, 1967). Iradierea are ca rezultat creşterea iniţială a numărului celulelor hipoxice, după care cinetica ţesutului iradiat va restabili proporţia lor iniţială (fig. 2.28).

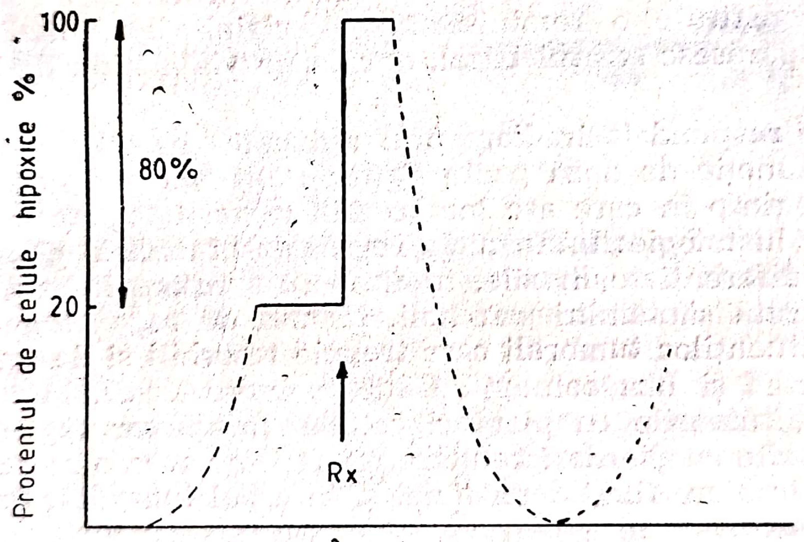


Fig. 2.28. **— Variaţia proporţiei de celule hipoxice în timpul iradierii (Thomlinson, 1973).**

Distrugerea celulelor oxigenate după iradiere este urmată de reducerea consumului local de oxigen, ceea ce creează un surplus disponibil pentru celulele restante. Reducerea volumului tumoral prin îndepărtarea celulelor distruse favorizează circulaţia tumorală prin diminuarea raportului dintre capilare şi artere, a distanţei intercapilare şi a traiectului capilar, crescînd presiunea intravasculară a oxigenului la extremitatea lor

venoasă. Toți acești factori contribuie la creșterea presiunii oxigenului în tumoare și la diminuarea progresivă a proporției de celule hipoxice, în special pentru cele în hipoxie cronică.

Concentrația locală de oxigen este supusă și influenței altor factori, care pot acționa în sens contrar, cum ar fi creșterea consumului local în infiltratele inflamatorii, reducerea aportului de oxigen prin alterarea patului vascular (arterioscleroză, diabet, arterite) sau prin concentrații scăzute de hemoglobină.

Oxigenul este un puternic agent radiosensibilizator, pentru radiațiile electromagnetice OER fiind 2,5 (tabelul 2.V). Influența celulelor hipoxice este foarte importantă în cazul iradierii cu un număr redus de fracțiuni, cînd doza totală necesară obținerii controlului tumoral este mult crescută. În iradierea fracționată obișnuită reoxigenarea este în general un proces foarte eficient, care depinde de mărimea dozei totale, numărul și mărimea fracțiunilor, de intervalul dintre ele și de caracteristicile cinetice ale tumorii iradiate. Hiperfracționarea, prin administrarea unor fracțiuni multiple situate în regiunea *umărului,* pentru care predomină mecanismul loviturilor letale unice, ireparabile, constituie un mod eficace de iradiere care poate contracara hipoxia. Iradierea „split-course", cu intercalarea unei perioade de repaus în cursul radioterapiei, pentru favorizarea reoxigenării, recomandată prin anii 1970, nu a dus la ameliorarea scontată, deoarece efectul pozitiv al reoxigenării este anihilat de repopularea tumorală, care determină o „rehipooxigenare" (Withers și Peter, 1980).

(c) *Repopularea sau regenerarea tumorală:* tumorile răspund la acțiunea distructivă a radiațiilor, prin creșterea producției de celule. Capacitatea de regenerare a tumorilor depinde de numărul de celule sușe indemne rămase după iradiere și de posibilitatea recrutării altor celule în compartimentul proliferativ. Spre deosebire de țesuturile normale, repopularea tumorală se bazează numai pe 2 mecanisme: proliferarea celulelor sușe și scurtarea ciclului celular. Nu toate celulele tumorale au capacitatea de a susține o creștere, respectiv să fie clonogenice și din păcate nu există criterii pentru identificarea celulelor cu potențial proliferativ. De asemenea, nu există nici posibilitatea de a identifica elementele letal lezate și din această cauză examenele histologice făcute imediat după iradiere nu au semnificație și nu pot fi folosite pentru aprecierea eficacității iradierii decît în cazul unei creșteri tumorale evidente sau după o perioadă de circa 3 luni (tabelul 2.VIII).

TABELUL 2.VIII

Influența intervalului după iradiere asupra aspectului histologic în adenocarcinomul de corp uterin (Wilson și colab., 1980)

Interval (săptămîni)	Proporție de leziuni reziduale (%)
2—5	87,5
5—7	62,7
7—9	52,9
9+	50,0
10+	25,0

Semnificația repopulării tumorale în timpul radioterapiei a fost recunoscută relativ recent și este studiată sistematic numai după 1980 (Fletcher, 1983). În radioterapia clinică repopularea se poate manifesta prin creșterea tumorii sub iradiere, cînd dozele administrate sînt mici. Calculele făcute în aceste cazuri au indicat un timp de dublare foarte scurt, pînă la 4 zile. Rezultatele clinice sînt în concordanță cu aceste date și pentru cancere cutanate sau ORL, controlul local scade apreciabil dacă aceeași doză este administrată într-un interval mai mare de 4—6 săptămîni.

Aprecierea cantitativă a repopulării tumorale este dificilă, dar în general poate fi corelată cu timpul potențial de dublare, respectiv rata de producție celulară, fără pierderi, acestea fiind reduse la minimum în toate tumorile iradiate. Timpul potențial de dublare poate fi măsurat prin marcarea cu timidină sau mai recent prin analiză citometrică. Rezultatele obținute arată existența unor variații foarte mari, între 375 și 25 de ore, pentru tumori cu aceeași histologie (Denekamp, 1986).

Conform datelor clinice și experimentale actuale, ritmul de repopulare al tumorilor umane poate depăși cu mult ritmul țesuturilor normale și astfel nu justifică prelungirea timpului total sau etalarea tratamentului. Timpul real de dublare este mult mai mare decît cel potențial (tabelul 2.VII), datorită pierderii celulare. Dacă pierderea celulară este redusă sau suprimată în tumorile iradiate, o reducere a etalării cu 2—3 săptămîni suprimă cel puțin 3—4 dublări tumorale în decursul tratamentului. Fiecare dublare tumorală necesită o doză suplimentară de 2,5—3,5 Gy și astfel succesul tratamentului depinde și de etalare și o ameliorare a controlului local pentru tumorile cu ritm rapid de creștere se poate obține prin reducerea timpului de tratament, fapt ce constituie fundamentarea radiobiologică a fracționării accelerate.

(d) *Repararea tumorală* nu intră în discuție decît în cazul unei iradieri ineficace. Datorită caracterului întîmplător al leziunilor, manifestat prin scăderea exponențială a supraviețuirii, totdeauna va exista probabilitatea ca o anumită proporție de celule să rămînă neatinse. Aceste celule reziduale, sau un grup celular critic, sînt eliminate prin intervenția mecanismelor imunologice ale organismului.

2.3. Radioterapie și oncologie clinică

Răspunsul la iradiere este rezultatul unui complex de factori care aparțin organismului, tumorii și tehnicii de iradiere (tabelul 2.IX). Dintre aceștia, numai factorii fizici sau elementele tehnicii de iradiere sînt sub controlul nostru direct și prin ei putem influența reacțiile organismului și răspunsul tumorii. Principalii parametri ai radioterapiei sînt doza, volumul și timpul, care acționează în strînsă interdependență, constituind un complex unic, așa-numitul raport doză-timp-volum, care trebuie adaptat particularităților organismului și tumorii. Prin variația raportului doză-timp-volum, posibilă în anumite limite impuse de caracteristicile fizice ale radiației utilizate și de tehnica de ira-

diere, se pot explora efectele radiobiologice produse în favoarea țesuturilor normale pentru a obține un număr maxim de vindecări cu un minimum de complicații.

TABELUL 2.IX

Condiționarea răspunsului la iradiere

(A) Factori dependenți de organismul purtător de tumoare:

1. Radiosensibilitatea intrinsecă a celulelor țesutului sau a organului purtător de tumoare
2. Mediul chimic înconjurător (hidratare, pH, agenți protectori sau sensibilizatori)
3. Caracteristicile cinetice ale țesutului sau organului și posibilitățile de refacere după iradiere
4. Rezistența generală nespecifică a organismului (integritatea sistemului imunitar, factori de stres, status hormonal, stare de nutriție, afecțiuni concomitente)
5. Factori de rezistență locală (integritatea stromei conjunctiv-vasculare)

(B) Factori dependenți de tumoare:

1. Radiosensibilitatea intrinsecă a celulelor tumorale
2. Populația celulară inițială, respectiv volumul tumoral
3. Grupul celular critic sau numărul minim de celule necesar promovării creșterii tumorale
4. Caracteristicile cinetice ale tumorii și modificarea lor după iradiere prin:
   — refacerea intracelulară a leziunilor subletale,
   — redistribuția în ciclul celular,
   — reoxigenarea dependentă de proporția inițială de celule în hipoxie cronică și riscul producerii hipoxiei acute,
   — regenerarea sau repopularea tumorală

(C) Factori fizici dependenți de tehnica de iradiere:

1. EBR a radiației, expresie a transferului linear de energie
2. Doza totală pentru obținerea controlului tumoral în funcție de volum
3. Volumul iradiat și factorul de heterogenitate (doza tisulară maximă, doza tumorală minimă)
4. Factorul timp și raportul doză-timp-volum

2.3.1.
Raportul doză—timp—volum

Răspunsul tumorilor în radioterapie a fost apreciat mult timp prin mărimea dozei necesare pentru obținerea vindecării, ceea ce a dus la noțiunea de doză tumoricidă sau cancericidă. Concepția dozei tumoricide a generat ideea că pentru fiecare tip de tumoare este necesară o anumită cantitate de radiații pentru a fi distrusă, ignorîndu-se semnificația volumului tumoral și a aplicării în timp a iradierii, ceea ce este cu totul eronat.

a. *Doza:* Reprezentarea grafică a controlului local în funcție de doză este o curbă sigmoidă, a cărei pantă crește rapid într-un interval relativ limitat, pînă la un punct maxim, după care rămîne staționară (fig. 2. 29).

Forma curbei înseamnă că efectul terapeutic apare numai cînd se depăşeşte un anumit nivel al dozei, după care se ridică rapid pentru creşteri mici de doză, ajungînd la un platou, după care controlul local nu mai poate fi ameliorat prin creşterea în continuare a dozei administrate. În porţiunea ascendentă a curbei, o singură fracţiune în plus sau minus poate fi hotărîtoare pentru determinarea succesului sau eşecului unei iradieri, fapt demonstrat clinic şi experimental (Withers şi Peters, 1980).

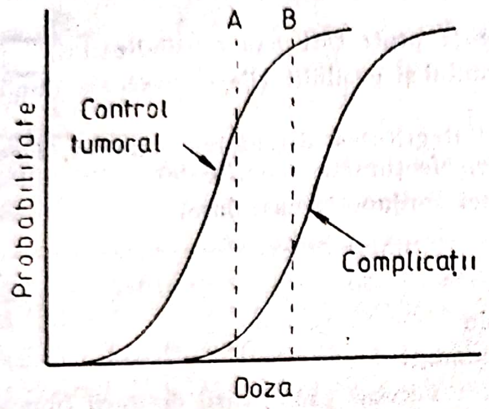


Fig. 2.29. — **Curba probabilităţii controlului tumoral şi raportul terapeutic. A — controlul tumoral local; B — incidenţa complicaţiilor.**

Probabilitatea controlului local nu este direct proporţională cu doza administrată şi niciodată jumătate din doza optimă nu va obţine controlul local în 50% din cazurile iradiate. Forma sigmoidă a curbei reflectă compoziţia tumorii şi modificările induse de iradiere, porţiunea finală corespunzînd celulelor celor mai rezistente pentru care sînt necesare dozele cele mai mari. Deoarece orice doză este letală pentru o anumită populaţie de celule, nu poate să existe o doză tumoricidă sau cancericidă unică şi Fletcher (1973) propune termenul de *doză pentru control tumoral* (DCT) ca fiind doza care asigură distrugerea completă şi definitivă a tumorii în volumul iradiat.

DCT depinde de numărul de celule clonogenice şi de proporţia celor în hipoxie, dar nu poate fi apreciată decît indirect, pe baza regresiunii tumorale şi durata ei. DCT este o mărime statistică, ce trebuie adaptată volumului tumoral în urma observaţiilor clinice, în funcţie de frecvenţa recidivelor locale şi a complicaţiilor. Din considerente statistice impuse de caracterul întîmplător al acţiunii radiaţiilor, rareori va exista o DCT pentru totalitatea cazurilor şi va fi cu atît mai depărtată de asigurarea unui control local absolut, cu cît leziunile vor fi mai voluminoase. De asemenea, datorită formei sigmoide a curbei răspunsurilor locale, creşterea dozei peste o anumită valoare nu va fi urmată de ameliorarea controlului local, în schimb va creşte incidenţa complicaţiilor prin depăşirea toleranţei ţesuturilor normale învecinate. Curba complicaţiilor are aceeaşi formă sigmoidă ca şi curba controlului local, dar pe axul dozei este deplasată la dreapta, astfel că ele nu se suprapun decît în porţiunile lor extreme. Cu cît curbele sînt mai distanţate între ele, cu atît posibilitatea de a administra dozele necesare controlului local este mai mare, iar riscul complicaţiilor mai mic. Probabilitatea controlului local faţă de riscul complicaţiilor defineşte raportul terapeutic, care în prezent este mai fa-

vorabil radiațiilor de mare energie, datorită caracteristicilor lor fizice (randament în profunzime, protejare cutanată, egalizarea absorbției osoase cu a țesuturilor moi etc.) și nu eficacității lor biologice relative EBR, care este mai mică.

Porțiunea finală a curbelor pentru control local se suprapune în general cu porțiunea inițială a curbei complicațiilor, de unde rezultă necesitatea acceptării lor într-un anumit procent și mai corect DCT este definită ca doza care asigură controlul local în 95% din cazuri, acceptînd 3—5% complicații (Whithers și Peters, 1980).

b. *Volumul.* Vindecarea în radioterapie depinde de numărul absolut de celule tumorale și DCT va fi cu atît mai mare, cu cît numărul lor inițial este mai ridicat. Volumul tumoral este principalul factor care limitează eficacitatea iradierii și pentru leziuni de volum egal, tipul histologic nu are importanță deosebită. Controlul local și șansele de vindecare diminuă pe măsura creșterii volumului tumoral, de importanța căruia depinde caracterul radical sau paliativ al iradierii.

DCT crește cu volumul leziunii, indiferent că este tumoare primară, adenopatie sau metastază. Rezultatele iradierii sînt cu atît mai bune, cu cît volumul tumoral este mai redus și poate ajunge la 100% control tumoral pentru leziuni T_1 și peste 85% în T_2 (tabelul 2.X.). Creșterea dozei pentru asigurarea unui control local acceptabil, cu un procent minim de complicații, este de circa 10% pentru trecerea de la o categorie T inferioară la una superioară. Cu toată creșterea compensatorie a dozei, creșterea volumului tumoral are un efect negativ asupra controlului local, care scade la 60—70% și 25% pentru T_3 și T_4. Scăderea controlului local în tumorile voluminoase se explică prin apariția zonelor de necroză și hipoxie, cunoscut factor de rezistență în special pentru radiațiile cu TLE mic.

TABELUL 2.X

DCT în cancerul laringian (Ghilezan, 1975)

Categoria T	Doza Gy	NSD ret	Glotic	supraglotic
			Control local	
T_1	50	1 800	100%	100%
T_2	55–60	1 800–1 900	90%	80%
T_3	65–70	1 900–2 000	72%	58%
T_4	70–80		25%	25%

DCT în funcție de volumul iradiat este o valoare empirică medie, care variază în anumite limite fără să aibă posibilitatea unei individualizări stricte a dozei pentru fiecare bolnav în parte. Dispariția sau persistența tumorii la sfîrșitul iradierii sau ritmul regresiunii tumorale în timpul tratamentului nu sînt criterii sigure, deși șansele bolnavului sînt mai favorabile cînd tumoarea regresează rapid și dispare complet, dar cu condiția continuării iradierii pînă la doza optimă pentru categoria tumorală corespunzătoare.

Scanned with OKEN Scanner

Volumul iradiat are un efect limitativ și asupra toleranței țesuturilor normale, care va fi cu atît mai scăzut, cu cît volumul inclus în fascicul este mai mare. Efectul limitativ al volumului iradiat poate fi contracarat prin reducerea lui progresivă, pe măsura regresiunii tumorale sau, din contră, extins, pentru surprinderea bolii în faza subclinică.

Reducerea progresivă a volumului iradiat sau conceptul celor două volume țintă: observațiile clinice au arătat că centrul tumorii răspunde mai lent decît periferia ei și necesită doze mai mari pentru obținerea controlului local (Pierquin, 1959). Se delimitează două volume țintă: unul periferic, pentru care DCT este mai mică și altul central, cu DCT mai ridicată (fig. 2.30.).

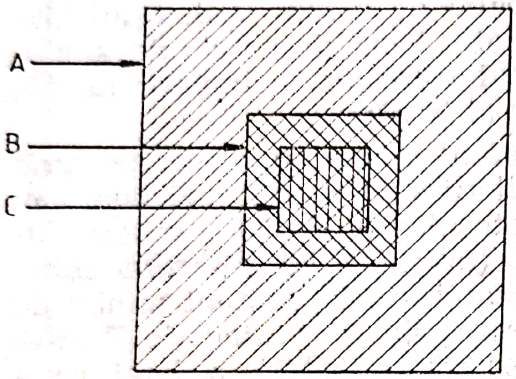


Fig. 2.30. — Tehnica celor 2 volume țintă:
a. volumul central și cel periferic se iradiază împreună cu 40—50 Gy;
b. în urma regresiunii tumorii, cîmpul de radiații se reduce strict pentru cuprinderea relicvatului central, pentru care se face o supraimpresie pînă la 70—80 Gy.

Volumul central corespunde centrului tumorii, în care populația celulară numeroasă coexistă cu zone de necroză și hipoxie, din cauza cărora DCT este mai mare decît la periferie. Spre periferia tumorii celulele sînt mai puțin numeroase și astfel bine vascularizate și oxigenate, ceea ce permite obținerea controlului local cu doze mai mici. Creșterea dozei în porțiunea centrală sau supraimpresia este posibilă fără riscuri mari de a depăși toleranța țesuturilor normale, deoarece ele vor fi scoase treptat din volumul iradiat, pe măsura regresiunii tumorale. Aplicarea corectă a tehnicii de supraimpresie se bazează pe cunoașterea particularităților de extindere a unei tumori, în raport cu histologia și localizarea ei. Supraimpresia nucleului tumoral central, în afara reducerii progresive a cîmpurilor, se poate face prin asociere cu brachiterapia (aplicații endocavitare în colul uterin) sau cu fascicule de electroni (supraimpresii pentru ganglionii mamari interni în cancerul mamar sau ganglionii cervicali în cancerele ORL).

Boala subclinică este o noțiune introdusă de Fletcher (1984) pentru a defini extensiile oculte ale bolii în regiuni anatomice specifice, în care nu există semne directe pentru prezența tumorii, dar care mai devreme sau mai tîrziu devin manifeste (recidive locale, metastaze). Argumentele care demonstrează realitatea bolii subclinice sînt frecvența mare a recidivelor locale după chirurgie singură sau apariția adenopatiilor metastatice în regiuni clinic indemne. Asocierea actului operator cu iradierea a redus spectaculos recidivele locale în unele localizări cum sînt cancerele rectale, ginecologice, mamare etc. și a devenit o practică curentă pentru ameliorarea controlului local. De asemenea, iradierea electivă a regiunilor de drenaj limfatic în cancerele ORL sau mamare a eliminat practic com-

plet evoluţiile ganglionare ulterioare la bolnavii care iniţial nu au adenopatii. Recent, iradierea bolii subclinice s-a extins sub forma radioterapiei adjuvante, pentru profilaxia metastazelor pulmonare sau cerebrale în afecţiuni care au predilecţie pentru astfel de diseminări.

DCT în boala subclinică este relativ mică şi în general sub limita de toleranţă a organismului, ceea ce permite includerea în cîmpul de radiaţii a întregii zone de risc, indiferent dacă este o iradiere electivă (regiuni ganglionare, torace, cutie craniană) sau în cadrul unei asocieri radiochirurgicale. S-a calculat teoretic şi s-a confirmat experimental că o tumoare de 1 mm³, care conţine 10^6 celule, este controlată în 90% din cazuri de 40 Gy/4 săptămîni, doză suficientă şi pentru controlul bolii subclinice în radioterapia oncologică (tabelul 2.XI.).

TABELUL 2.X

Posibilitatea controlului local în regiunile ganglionare tributare carcinoamelor pavimentoase ale sferei ORL şi adenocarcinomului mamar, în funcţie de doză şi volumul leziunii (Fletcher şi Hussey, 1980)

Doza 10 Gy/3 fr/săptămînă	Metastaze ganglionare regionale			
	Subclinic	1–3 cm	3–5 cm	Peste 5 cm
30–35	60–70% cc mamar			
30–40	60–70% cc ORL			
40	80–90% cc mamar			
50	>90% cc ORL >90% cc mamar	~50% cc ORL		
60		~90% cc ORL		
70		90% cc mamar	80–90% ggl. subdigastric	70% cc ORL

c. *Factorul timp* cuprinde 3 variabile: debitul, fracţionarea şi etalarea, care influenţează efectele radio-biologice prin interferenţa lor cu mecanismele de producere a leziunilor şi refacerea lor după iradiere.

• *Debitul sau protraharea dozei:* efectele iradierii depind de distribuţia în spaţiu şi în timp a ionizărilor şi excitărilor prin care se realizează absorbţia de energie. Leziunile moleculare iniţiale ar fi în mare parte reversibile dacă nu ar fi fixate de apariţia altor ionizări în continuare. În brachiterapie debitul este relativ scăzut, în general sub 10 Gy/h, pentru care predomină efectele letale prin lovitură unică. Repararea intracelulară în aceste cazuri este foarte eficientă şi începe imediat după iradiere, care dacă se menţine la un debit scăzut, permite repararea completă a celulelor normale, chiar în timpul tratamentului, spre deosebire de cele tumorale. În iradierea externă se folosesc debite mari, între 10—15 Gy/min. şi este puţin probabil ca valori inferioare să confere avantaje radiobiologice care să justifice utilizarea lor.

Scanned with OKEN Scanner

• *Fracționarea* este modul obișnuit de aplicare a radioterapiei și are 2 aspecte: numărul de fracțiuni și mărimea dozei per fracțiune, ultimul fiind cel mai important.

Fracționarea este cel mai eficace mijloc de creștere a raportului terapeutic și trebuie adaptată particularităților proliferative a tumorilor iradiate. Celulele tumorale care au o capacitate redusă de reparare a leziunilor subletale, mai mică decît a țesuturilor normale, exprimate printr-un *umăr* și *n* sînt mai avantajos iradiate cu un număr mare de fracțiuni mici de doză. Celulele tumorale cu potențial mare de reparare, care au un umăr mare și valori ridicate pentru *n* (melanom, adenocarcinom) sînt iradiate mai eficace cu un număr mai redus de fracțiuni, dar cu doza per fracțiune mare. Intervalul minim între fracțiuni trebuie să fie de 4 ore, pentru a permite repararea leziunilor subletale.

Fracționarea influențează și fenomenul de reoxigenare: un număr mare de fracțiuni favorizează reoxigenarea zonelor tumorale hipoxice în intervalul dintre ele. Numărul mare de fracțiuni este asociat cu scăderea dozei per fracțiune, pentru care efectul letal se manifestă prin leziuni unice ireparabile, și astfel mai puțin dependent de concentrația locală de oxigen.

• *Etalarea* sau durata totală a tratamentului favorizează repopularea substratului iradiat, normal sau neoplazic și reoxigenarea țesutului tumoral. Doza minimă săptămînală pentru anihilarea regenerării tumorale este 8,5 Gy și durata optimă a etalării tratamentului este 6 săptămîni, maximum 8.

Tumorile voluminoase sînt iradiate mai eficace cu o etalare prelungită, respectînd doza minimă săptămînală de 8,5 Gy, pînă la o doză totală de 75—80 Gy pentru carcinoame. Etalări mai scurte sînt folosite pentru leziuni limitate, pentru care repopularea poate fi mai importantă și reoxigenarea mai puțin. În limfoamele maligne etalarea are rol secundar și tratamentul poate fi prelungit pentru creșterea toleranței, fără riscul compromiterii controlului local.

2.3.2. Scheme de tratament

În radioterapia externă, schema clasică de tratament are o durată de 6 săptămîni, timp în care se administrează 10 Gy în 5 fracțiuni per săptămînă, pînă la o doză totală de 60 Gy. Față de acest raport doză-timp clasic, aplicat cu unele variații în funcție de mărimea volumului tumoral, în ultimii ani s-au introdus noi scheme de tratament care, bazate pe o bună cunoaștere a fenomenelor radiobiologice, urmăresc creșterea eficacității iradierii prin exploatarea particularităților cinetice ale substratului iradiat.

a. *Iradieri concentrate:* se folosesc cu scop preoperator sau la bolnavi debilitați, la care se urmărește obținerea rapidă a unui efect simptomatic, cu o solicitare minimă din partea lor sau ca tratament paliativ pentru metastaze.

Iradierea preoperatorie concentrată este indicată numai pentru tumori de mici dimensiuni, la care se urmărește o diminuare a potențialului

metastatic și sterilizarea eventualelor extensii peritumorale. Dozele administrate sînt 2×8,5 Gy la 24 ore interval, cu intervenție în ziua următoare sau 20 Gy/4 zile, 4 fracțiuni, cu intervenția într-un interval de circa o săptămînă.

Iradierile simptomatice paliative se fac cu 3×6 Gy/3 zile, 3×4 Gy/3 zile sau 20 Gy/4 zile, 4 fracțiuni și dau în general un răspuns rapid și de calitate satisfăcătoare. Toleranța fiind bună, în funcție de evoluția bolii se pot repeta la intervale de 3—6 săptămîni.

Eficacitatea biologică a acestor iradieri concentrate nu poate fi apreciată cu certitudine, dar se consideră echivalente unei doze de circa 30 Gy/18 zile, 15 fracțiuni. Dozele mari, administrate cu un număr redus de fracțiuni, acționează predominant prin acumulare de leziuni subletale și nu favorizează reoxigenarea, astfel că au o eficacitate limitată în tumorile voluminoase.

b. *Hipofracționarea* constă în administrarea unor fracțiuni relativ mari de doză, la intervale lungi. În general este indicată numai pentru tumori cu potențial mare de refacere a leziunilor subletale, superior țesuturilor normale, dar cu ritm de proliferare mai redus, cum este melanomul. O variantă a acestei iradieri este administrarea unor doze mari într-o ședință unică săptămînală pentru inhibiția creșterii tumorale, cu scop paliativ pentru tumori cu proliferare lentă. Utilizarea unui număr redus de fracțiuni și doze relativ mari este grevată de riscul accidentelor tardive, pe lîngă diminuarea eficacității terapeutice datorită repopulării tumorale în intervalul dintre fracțiuni și efectul negativ asupra reoxigenării (Cox, 1985).

c. *Hiperfracționarea* exploatează diferențele cinetice dintre țesuturile tumorale și cele normale și modul de producere a leziunilor letale. În raport cu etalarea, numărul și mărimea fracțiunilor se disting două aspecte: *hiperfracționarea propriu-zisă*, cînd se aplică mai mult de 30 de fracțiuni, fără modificarea etalării. Datorită predominanței leziunilor letale prin lovitură unică în cazul fracțiunilor mici de doză, efectul iradierii depinde în mai mică măsură de oxigenarea celulelor sau de capacitatea lor de reparare a leziunilor subletale. Hiperfracționarea în radioterapia externă simulează în parte iradierea continuă din curieterapie și este indicată în tumori infiltrative și voluminoase, în care componenta hipoxică este importantă, cum sînt tumorile sferei ORL. Schemele standard de hiperfracționare aplică 2 fracțiuni de 1,1—1,2 Gy la interval de 4—8 ore, pentru un total de 60 de fracțiuni în 6 săptămîni.

Fracționarea accelerată: numărul și mărimea fracțiunilor rămîn relativ constante (25—30 fracțiuni a 1,8—2 Gy), dar etalarea tratamentului este redusă la jumătate sau chiar o treime, prin administrarea a 2, 3, mai rar chiar 4 fracțiuni în 24 de ore. Tumorile rapid proliferative, mai ales cînd se dezvoltă în organe cu caracteristici cinetice lente, cum sînt carcinoamele mamare, tiroidiene sau glioblastoamele cerebrale, răspund foarte prompt la această fracționare accelerată, care pe lîngă faptul că împiedică repopularea, are și avantajul de a surprinde celulele tumorale în fazele radiosensibile ale ciclului celular (Barkley, 1985).

d. *Iradieri secvențiale sau scindate — „split course“:* după o primă serie de tratament, în care se administrează circa jumătate din doză (30—40 Gy în 3—4 săptămîni), se intercalează o perioadă de repaus de

10—21 zile, urmată de completarea iradierii pînă la doza totală de 60—80 Gy. Introducerea perioadei de repaus în cursul iradierii urmărește creșterea toleranței, dar acest efect pozitiv este anihilat de repopularea tumorală și rezultatele clinice cu această metodă au fost inferioare iradierii convenționale, astfel că a fost abandonată (Parsons și colab., 1980).

2.3.3. Răspunsul la iradiere și radiocurabilitate

Răspunsul la iradiere sau *radioresponsivitatea* definește ritmul regresiunii tumorale după o anumită doză și este un fenomen complex, determinat de radiosensibilitatea inerentă și condiționată a celulelor iradiate, de particularitățile lor cinetice și de natura elementelor care trebuie resorbite.

Radiocurabilitatea se referă la posibilitatea obținerii vindecării prin iradiere, care fiind un tratament cu acțiune loco-regională este apreciată prin controlul local. Datorită formei sigmoide a curbelor de control local, există totdeauna un risc de complicații și în radioterapie se urmărește totdeauna obținerea unui raport terapeutic optim, cu maximum de vindecări și minimum de complicații.

Raportul terapeutic poate fi ameliorat prin variația factorilor doză, timp și volum, utilizarea radiațiilor cu TLE ridicat, radiosensibilizatori sau radioprotectori etc., dar niciodată controlul local nu va fi absolut și lipsit de complicații. Limitele radioterapiei nu trebuie ignorate, mai ales că pot exista și alte soluții, mai avantajoase, bazate pe o abordare multidisciplinară, în care radioterapia este asociată în diverse forme cu chirurgia sau chimioterapia pentru ameliorarea controlului local și al metastazelor, principiile asocierilor terapeutice (marele cîștig al oncologiei moderne) constituind subiectul unui alt capitol.

2.3.4. Indicații terapeutice și planul de iradiere

Radioterapia, sub diverse forme și tehnici de iradiere, poate fi aplicată ca metodă unică de tratament sau asociată cu chirurgia sau chimioterapia. De asemenea, iradierea poate fi aplicată cu caracter radical, cînd vindecarea este posibilă, ceea ce justifică și necesită o atitudine agresivă sau cu scop paliativ, cînd probabilitatea supraviețuirii fiind minimă, se urmărește atenuarea suferințelor bolnavului. Indicația terapeutică este rezultatul colaborării dintre anatomopatolog, chirurg, chimioterapeut și radioterapeut, care pe baza diagnosticului histologic, stadiului clinic, stării generale a bolnavului, experienței și posibilităților tehnice ale centrului anticanceros (chirurgicale, citostatice existente, aparatură de radioterapie etc.), trebuie să precizeze rolul iradierii pentru fiecare bolnav în parte. La stabilirea indicației radioterapiei trebuie avut în vedere că principalul factor care limitează eficacitatea iradierii este volumul tumoral. Controlul local și perspectivele de vindecare diminuă pe măsura creșterii volumului tumoral, de importanța căruia depinde caracterul radical sau paliativ al iradierii, dar și riscul complicațiilor. La volum egal,

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2.XII

Etapele planului de tratament

Etapa	Conținutul	Persoana
I Delimitarea și reperarea volumului tumoral	1. Examen clinic 2. Radiografii cu repere metalice 3. Prelevarea conturului 4. Reprezentarea volumului tumoral pe secțiunea anatomică	Radioterapeut Asistent
II Elaborarea planului de iradiere propriu-zisă	1. Aspect fizic: — delimitarea volumului țintă — fixarea tehnicii de iradiere (numărul și orientarea fasciculului, dimensiuni, accesorii) — studiul dozimetric al tehnicii de iradiere · izodoze complete · doza în cîteva puncte reprezentative 2. Aspect biologic: — doza tumorală minimă — doza tumorală maximă — doza tisulară maximă — raportul doză-timp 3. Completarea fișei de iradiere	Radioterapeut Fizician
III Realizarea practică a iradierii	1. Poziționarea bolnavului la aparat 2. Fixarea punctelor de centrare (tatuaje cutanate) 3. Radiografii de control (pentru fiecare volum țintă în parte) 4. Bilanțul iradierii: — doza totală — etalare — fracționare	Radioterapeut Asistent
IV Analiza planului de tratament	1. Identificarea eșecurilor locale sau în afara volumului iradiat 2. Corelarea eșecurilor locale cu diferite etape ale planului de iradiere (doză totală, raport doză-timp, centrare) pentru depistarea cauzelor sistematice de eroare 3. Ameliorarea continuă a planului de iradiere prin eliminarea succesivă a cauzelor de eșec.	Radioterapeut Radiobiolog Fizician

tipul histologic nu are o importanță deosebită, tumorile voluminoase necesitînd totdeauna o asociere radio-chirurgicală sau radio-citostatică. Radioterapia nu este singurul tratament în cancer și cînd există soluții terapeutice de aceeași valoare în ceea ce privește supraviețuirea, trebuie considerate și alte elemente, cum sînt funcționalitatea organului în cauză, riscul complicațiilor și chiar rezultatul cosmetic.

Planul de iradiere este o sinteză a factorilor fizici și radiobiologici, adaptată particularităților clinice ale bolnavului, prin care se urmărește vindecarea sau cel puțin ameliorarea evoluției bolii. Realizarea planului de iradiere este o muncă de echipă, în cadrul căreia medicul radioterapeut colaborează cu fizicieni, radiobiologi și asistenți. Elaborarea planului de iradiere cuprinde 4 etape: delimitarea și reperarea volumurilor țintă, elaborarea propriu-zisă a planului de iradiere, realizarea lui practică și analiza rezultatelor (tabelul 2.XII). Desfășurarea cu succes a acestor etape necesită din partea medicului o bună pregătire tehnică (fizica radiațiilor, dozimetrie, radiobiologie) și clinică, fără care nu pot fi obținute rezultatele care au impus radioterapia ca una din principalele metode de tratament în oncologie.

Bibliografie

BARKLEY R. T. — Accelerated treatment. Cancer, 1985, *55*, 2 112—2 117.

CASARETT G. W. — Radiation histopathology, CRC Press Ins., Boca Raton, Florida, 1980, vol. I și II.

CHAPMAN J. D. — Biophysical models of mammalian cell inactivation by radiation. In „Radiation biology in cancer research" sub red. R. E. Meyer și H. R. Withers, Raven Press, New York, 1980, 21—32.

COX J. D. — Large dose fractionation — hypofractionation. Cancer, 1985, 55, 2 102—2 111.

DENEKAMP J. — Cell kinetics and radiation biology. Int. J. Radiat. Biol., 1986, *49*, 357—380.

DUNCAN W., NIAS A. B. N. — Clinical radiobiology. Ed. Churchill Livingstone Edinburgh, 1977.

ELKIND M. M., SUTTON M. — X-ray damage and recovery in mammalian cells in culture, Nature, 1959, *184*, 2 193—1 —295.

FLETCHER G. H. — Textbook of radiotherapy. Lea & Febiger, ed. III, Philadelphia, 1980.

FLETCHER G. H. — The scientific basis of the present and future practice of clinical radiotherapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1983, *9*, 1 073—1 082.

FLETCHER G. H. — Subclinical disease, Cancer, 1984, 53, 1 274—1 284.

FLETCHER G. H., HUSEY D. H. — The role of radiation therapy in the management of regional lymph node metastases in epithelial tumours. J. Europ. Radiother., 1980, *1*, 3—26.

GHILEZAN N. — Cobaltoterapia, Ed. Medicală, București, 1983.

GUICHARD M., GOURDI A., MALAISE E. P. — Données expérimentales de la radiobiologie des tumeurs solides. J. Europ. Radiother., 1980, *1*, 171—192.

HALL E. J. — Radiation biology, Cancer, 1985, *55*, 2 051—2 057.

HELLMAN S. — Principles of radiation therapy in cancer — Principles and practice of oncology. Sub red. V. T. DeVita, S. Hellman, S. A. Rosenberg — J. B. Lippincott Comp., London — New York, ed. 2, 1985, 227—256.

HORNSEY S., FIELD S. B. — Slow-repair and residual injury. In „Radiation biology in cancer research" sub red. R. E. Meyer, H. R. Withers, Raven Press, New York, 1980, 489—499.

MILLION R. R., PARSONS J. T., CASSISI N. J. — Twice-a-day irradiation technique for squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer, 1985, 55, 2 096—2 099.

PARDEE A. B. — Principles of cancer biology: biochemistry and cell biology. In „Cancer — principles and practice of oncology". Sub red. V. T. DeVita, S. Hellman, S. A. Rosenberg — J. B. Lippincott Comp., London — New York, ed. 2, 1985, 3—22.

PARSONS J. T., BOVA F. J., MILLION R. R. — A re-evaluation of split-course tehnique for squamous cell carcinoma of the head and neck. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1980, *6*, 1 645—1 652.

PHILLIPS T. I. — Radiation sensitizer and protectors. In „Cancer — principles and practice of oncology". Sub red. V. T. De Vita, S. Hellman, S. A. Rosenberg — J. B. Lippincott Comp., London — New York, ed. 2, 1985, 2 256—2 279.

PIERQUIN E. — A propos de la dose dans les cancers malpighiens: le concept des deux volumes cibles. J. Radiol. Electrol., 1959, *40*, 545—547.

RUBIN P. — Late effects of chemotherapy and radiation therapy; a new hypothesis. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1984, *10*, 5—14..

RUBIN P., CASARETT G. W. — Clinical radiation pathology, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1968, vol. I și II.

RUSSO A., MITCHELL J., KINSELLA T., MORSTYN G., Glatstein E. — Determinants of radiosensitivity. Semin. Oncol., 1985, *12*, 322—349.

SUTHERLAND R. M., FRANKO A. J. — On the nature of radiobiologically hypoxic fraction in tumours. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1980, *6*, 117—120.

TAPLEY N. du V. — Clinical application of the electron beam. New York, J. Wiley & Sons, 1976.

THOMLINSON R. H. — Implications of reoxygenation. Br. J. Radiol., 1973, *46*, 73—79.

WANG C. C., BLITZER P. H., SUIT H. D. — Twice-a-day radiation therapy for cancers of the head and neck. Cancer, 1985, *55*, 2 100—2 104.

WILSON J. F., COX J. D., CHAHBAZIAN C. M., DEL REGATO J. A. — Time-dose relationship in endometrial adenocarcinoma: importance of the interval from external irradiation to surgery. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1980, *6*, 597—600.

WITHERS H. R. — Biologic basis for altered fractionation schemes. Cancer, 1986, 55, 2 086—2 095.

WITHERS H. R., PETERS L. J. — Basic principles of radiotherapy — biologic aspects of radiation therapy. In „Textbook of radiotherapy" sub red. G. G. Fletcher, ed. 3, Lea & Febiger, Philadelphia, 1980, 103—173.

WHELDON T. E., MICHALOWSKI A. S., KIRK J. — The effect of irradiation on function in self-renewing normal tissues with differing proliferation organisation. Br. J. Radiol., 1982, *55*, 759—766.

3.

Chimioterapia tumorilor maligne

3.1. **Introducere în chimioterapia anticanceroasă și fixarea „cadrului de discuție" a problemei** — 93
— Punctul de vedere al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) — I. Chiricuță; Doris Bucur-Pelau
3.2. **Principiile tratamentului cu citostatice** — I. Chiricuță Doris Bucur-Pelau — 108
3.3. **Noțiuni privind aplicarea practică a tratamentului cu citostatice** — I. Chiricuță; Doris Bucur-Pelau
3.4. **Chimioterapia adjuvantă** — I. Chiricuță; I. Opriș — 157
3.5. **Complicațiile chimioterapiei citostatice** — I. Chiricuță; V. Mârza — 176
3.6. **Chimioterapia revărsatelor seroaselor (pleurale și peritoneale) de origine canceroasă** — I. Chiricuță; P. Lazarov — 204
3.7. **Rezistența la medicamentele citostatice** — Rodica Rișcă — 213
3.8. **Elemente de farmacologie clinică a citostaticelor uzuale** — C. Daicoviciu — 228
3.9. **Lista principalelor citostatice uzuale** — Doris Bucur — 244
3.10. **Sheme de polichmioterapie** — Doris Bucur — 245

* * *

3.1. Introducere în chimioterapia anticanceroasă

I. CHIRICUȚĂ; BORIS BUCUR-PELAU

3.1.1. Biologia cancerelor la animale diferă de biologia cancerelor umane — 93
3.1.2. Boala canceroasă se caracterizează prin grave perturbări moleculare, perturbări nedescifrate încă — 94

3.1.3. Substanțele citostatice sintetizate pînă în prezent sînt foarte toxice. Numai dozele mari de citostatice pot fi eficiente — 95
3.1.4. Lipsa trialurilor credibile, ce însumează numeroși bolnavi randomizați și urmăriți un timp mai lung — 95
3.1.5. Apariția de noi citostatice cu eficiență crescută pentru anumite tipuri de cancere — 98
3.1.6. Au fost descoperite unele citostatice care pot vindeca sau ameliora substanțial anumite cancere, dar pentru foarte multe cancere tratamentul cu citostatice este total ineficient, deci nu trebuie aplicat — 99
3.1.7. Problema economică a raportului cost/beneficiu — 99
3.1.8. Principiile generale ale tratamentului cancerului — 101
3.1.9. Lista drogurilor esențiale — 103
3.1.10. Categoriile de tumori — 103
3.1.11. Încheiere — 105

Chimioterapia anticanceroasă, metodă relativ nou intrată în arsenalul terapeutic al acestei boli, nu și-a statuat definitiv utilizările. Sîntem încă pe un teren vulcanic, mobil, în permanentă frămîntare; pînă la definitivarea concluziilor va trece încă timp. Cum explicăm aceste lungi „chinuri ale parturiției"?

3.1.1. Biologia cancerelor la animale diferă de biologia cancerelor umane

Începem prin a sublinia prăpastia existentă între biologia animalelor de experiență (șoareci, șobolani, iepuri etc.), pe care se verifică eficiența citostaticului nou sintetizat și biologia omului. Un citostatic care vindecă neoplasmul unui animal poate fi total ineficace la om. Să ne aducem aminte de celebrul chimist german Domagk, care la festivitatea decernării, în 1939, a premiului Nobel pentru sintetizarea sulfamidelor a anunțat că este probabil să vină să obțină pentru a doua oară acest important premiu, deoarece este pe punctul de a sintetiza un citostatic care va reda sănătatea canceroșilor. El reușise să prepare o substanță chimică din clasa imin-chinonelor, care vindeca șoarecii bolnavi de sarcomul Yoshida. În cîțiva ani a și apărut în farmacii medicamentul E_{39}, care s-a dovedit însă total ineficace în clinica umană, în ciuda faptului că acest citostatic vindeca animalele bolnave de cea mai devorantă tumoare sarcomatoasă. Aceste fapte se petreceau prin anul 1952 și aluziile făcute de un adevărat savant privind rezolvarea problemei cancerului la om prin citostatice nu s-au adeverit în acea epocă. Verificarea eficienței citostaticelor nou sintetizate cere o prudență extremă, deoarece după lunga perioadă de sintetizare a substanței începe lunga perioadă de verificare a eficienței ei pe animale de experiență, urmată de și mai lunga perioadă de verificare a eficienței în clinica umană.

Scanned with OKEN Scanner

3.1.2.
Boala canceroasă se caracterizează prin grave perturbări moleculare, perturbări nedescifrate încă

Un alt fapt care explică dificultățile găsirii unor substanțe chimice „miraculoase“ constă și în faptul că boala canceroasă este o boală moleculară ce diferă de toate celelalte boli microbiene, unde ideea lui Ehrlich (premiat Nobel în 1908 pentru descoperirea vindecării sifilisului prin preparate arsenicale) de a descoperi acea substanță chimică ce va fi o „magna sterilisans“ a dat roade excepționale.

Spre deosebire de bolile microbiene, unde chimioterapia prin antibiotice (începînd cu istorica penicilină descoperită de A. Fleming — premiul Nobel în anul 1945) se adresează unor microbi cu o biologie relativ bine cunoscută prin studiile de laborator făcute de la Pasteur și Koch încoace, în boala canceroasă chimioterapia cu citostatice se adresează unei boli moleculare ale cărei mecanisme intime de producere sînt aproape total necunoscute în intimitatea lor, știindu-se doar că avem de-a face cu un genom (aparat nuclear) dereglat. Ce se știe despre oncogene, și mai ales dacă poate fi influențată gimnastica lor a rămas încă un fapt misterios pentru biologia modernă.

La microscop se vede clar că în nucleul celulei canceroase se petrec fenomene cataclismice cum ar fi acumularea excesivă de acizi nucleici care explică hipercromatismul nuclear, inversarea raportului nucleo-citoplasmatic prin creșterea în volum a nucleului, mitoze anormale, apariția de modificări și anomalii cromozomiale (poliploidia și aneuploidia, situsurile fragile, benzile cromozomiale diferite față de benzile cromozomilor normali), ritmuri de multiplicare celulară diferite nu numai între celulele canceroase și cele normale ale aceluiași macroorganism, dar ritmuri de multiplicare diferite chiar între celulele canceroase ale aceluiași tip histologic de tumoare (de exemplu în cancerele mamare). Cu toate acestea, aspectele încă nelămurite ale cronobiologiei cum ar fi multiplicarea diferită a celulelor din aceeași tumoare (ritm de multiplicare diurn diferit de ritmul de multiplicare nocturn) și toate aceste modificări (semnalate de noi, fugar) numai în ceea ce privește nucleul și aparatul genetic celular, arată imensitatea studierii și descifrării șaradei organismului canceros.

Nu au fost menționate numeroasele descoperiri, încă nefinalizate asupra modificărilor structurilor mozaicului membranei celulare, sau descoperirea relativ recentă a receptorilor de membrană sau a receptorilor estrogenici (Jensen—1971) din citosolul sau nucleul celular. Vin apoi în discuție interrelațiile dintre hormoni (mulți încă nedescoperiți) și țesuturile cancerizate, interrelația dintre numeroși factori polipeptidici sau de altă natură produși de diferite țesuturi (de exemplu prostaglandinele sau chalonele sau „growth factor“) feedback-urile humorale instalate direct între țesuturi (țesutul conjunctiv-țesutul epitelial de vecinătate) rolul virusurilor și al stresului în declanșarea acestor dereglări ce induc cancerul. Toate arată avalanșa de probleme nelămurite încă în

această dereglată biologie moleculară a cancerogenezei, avalanșă care odată declanșată, este de dorit să fie frînată prin simpla administrare a substanțelor citostatice.

3.1.3. Substanțele citostatice sintetizate pînă în prezent sînt foarte toxice. Numai dozele mari de citostatice pot fi eficiente

Apare aproape firesc ca o medicație citostatică care-și propune să zdruncine și să modifice genomul celulei cancerizate (ADN; ARN; mecanismul intim al mitozei etc.), fie pentru a-i imprima reversibilitatea, fie pentru a distruge celula malignă, să fie o medicație toxică.

Toate citostaticele descoperite pînă în prezent au un efect toxic pronunțat, doza curabilă fiind foarte aproape de doza toxică majoră, încît dacă poate determina moartea celulei canceroase, poate induce și moartea subiectului tratat.

Încercarea de a diminua efectul toxic asupra organismului prin administrarea de doze mici, administrate în serii incomplete, determină o „antrenare“ a genomului celular la citostaticul utilizat și în loc să aibă loc moartea celulei canceroase, asistăm la un efect contrar de ineficiență a chimioterapiei citostatice. De aceea, în prezent domină doctrina administrării dozelor mari, apropiate de doza toxică ce ar putea fi suportată de celula vie; citostaticele trebuie administrate în serii repetate, potrivit unor reguli impuse de experiența clinică acumulată.

Un organism epuizat biologic, anemiat, cașectizat deja prin evoluția cancerului, nu mai poate suporta un tratament citostatic considerat complet (6 sau 12 serii sau mai multe). Citostaticele administrate în condiții dezordonate, pot deveni „ultima otravă prescrisă cancerosului înainte de moarte“ (Mathé). Deci, subiecții care urmează să fie tratați cu citostatice trebuie să aibă o rezistență biologică bună. În caz contrar, administrarea de citostatice este formal contraindicată, sau dacă totuși se utilizează corect dozele, pot să survină complicații foarte grave. De aceea, Karnovsky a introdus „indicele de performanță“ cu o scală de la 0 pînă la 100, admițîndu-se în prezent că bolnavii cu indice de performanță scăzut (între 0 și 50) nu pot fi tratați cu citostatice fără riscul decesului sau al unor complicații.

Este exact opusul situației întîlnit în bolile microbiene, unde administrarea antibioticului indicat poate să vindece și un muribund cu septicemie.

3.1.4. Lipsa trialurilor credibile, ce însumează numeroși bolnavi randomizați și urmăriți un timp mai lung

Numai experiența acumulată prin existența unor loturi mari de indivizi cu aceeași boală, în același stadiu clinic, randomizați conform legilor statisticii medicale moderne (deci loturi mari și omogene de bolnavi), tratați cu același citostatic sau aceeași combinație de citostatice

și urmăriți cel puțin 3 ani, pot să ofere concluzii ferme pentru aplicarea unei chimioterapii eficiente. Or, chimioterapia fiind relativ la începuturile ei (din punct de vedere istoric) oferă unele trialuri credibile, însă puține la număr. Concluziile finale asupra eficienței unui tratament propus nu pot să fie încă ferm formulate în prezent. Cităm exemplul metodei Rosen de tratare a sarcoamelor osoase cu doze mari de metotrexat, doxorubicină, ciclofosfamidă și vincristin administrate potrivit unei scheme cu durata de 1 an (vezi detalii în Capitolul: Osteosarcoame), metodă cu care în anumite forme de osteosarcoame se obțin „vindecări" aparente într-un procent ridicat de cazuri. Trialurile Rosen nu au încă o urmărire suficientă în timp (abia trei ani), iar metoda are un număr mic de bolnavi tratați, cazurile fiind selecționate cu mare strictețe. Se va menține oare aparenta vindecare și după acești 3 ani de urmărire efectuată pînă în prezent? Sau se va asista la o explozie de metastaze, cum se observă în alte localizări tratate cu diverse citostatice? Numai timpul și numărul mare de cazuri observate vor putea da răspuns acestei întrebări.

De ce nu există încă trialuri (încercări) clinice care să permită formularea unor concluzii definitive asupra valorii chimioterapiei în unele localizări ale cancerului? Pentru că trialurile credibile necesită loturi mari și omogene de bolnavi, cu o urmărire de cîțiva ani a rezultatelor terapeutice. Numai marile institute oncologice din marile centre dotate cu toate citostaticele pot întocmi asemenea trialuri credibile.

Vom cita doar un exemplu: se cunoaște faptul că în cancerul pulmonar (varianta histologică cu celule mici) se pot obține remisiuni apreciabile ale bolii utilizînd polichimioterapia cu șapte citostatice: adriamicină, cisplatinum, ciclofosfamidă, metotrexat, vincristină, vindesină și BCNU. În multe cazuri experiența clinică a arătat că după o perioadă mai lungă (ani) sau mai scurtă (luni) de dispariție a tumorii, cancerul reapare și are o evoluție explozivă.

S-a încercat ca în asemenea „recidive", unde reluarea tratamentului cu cele 7 citostatice nu a mai dat rezultat, să se încerce așa-numitul/ „asalt chimioterapic de a II-a linie", administrîndu-se în acest trial numai 6-mercaptopurina. Sarcina de a urmări eficiența unei asemenea încercări a fost preluată de Finsen Institut din Copenhaga.

În revista „Cancer Treatment Reports" (1985, volum 69, nr. 5, pag. 555), colectivul însărcinat cu urmărirea cazurilor astfel tratate (Steen Verner Hansen, Torben Skovsgaard și Jens Söresen de la Departamentul de Chimioterapie al Institutului Finsen), a selecționat un lot de 36 de bolnavi (lot adunat în mulți ani), la care, după eșuarea tratamentului polichimioterapic cu cele 7 citostatice, s-a reluat tratamentul „de a II-a linie" numai cu 6-mercaptopurină (citostatic care niciodată nu a fost utilizat în tratamentul cancerului pulmonar cu celule mici). Timp de 5 zile au fost administrate cîte 250 mg de 6-mercaptopurină pe metrul pătrat de suprafață corporală. Din cei 36 de bolnavi selecționați, 11 au decedat la scurt interval și nu au fost evaluabili. Din ceilalți 15 bolnavi care au primit între 3—5 serii de tratament cu 6-mercaptopurină nici unul nu a răspuns favorabil la această terapie, toți sucombînd prin evoluția bolii.

Scanned with OKEN Scanner

Concluzia: 6-mercaptopurina este un citostatic total ineficient în recidivele cancerului pulmonar cu celule mici. Rămîne ca în viitor alte „trialuri" să verifice eficiența altui sau altor citostatice în combaterea unor asemenea recidive. Acest studiu clinic care a durat timp îndelungat, la care a contribuit un mare institut oncologic european, cu numeroase colective de cercetare, care au căutat să elucideze eficiența doar a unui singur citostatic, arată dificultățile enorme pentru întocmirea trialurilor credibile. Şi totuşi, prin perseverența foarte susținută în timp a unor mari centre oncologice care și-au propus să optimizeze efectul clinic al unor asemenea „cocktailuri" prin combinarea a diferite citostatice (combinare efectuată judicios și nu întîmplător) s-a ajuns să se obțină în unele localizări ale bolii canceroase rezultate nesperat de bune.

Va fi luată ca exemplu experiența acumulată în tratarea limfoamelor maligne, afecțiuni ce în trecut erau nevindecabile. În prezent ele au devenit practic vindecabile prin efortul susținut în timp al oncologilor chimioterapeuți, care au căutat să îmbunătățească efectele polichimioterapiei prin utilizarea unor noi combinații de citostatice.

Din tabelul publicat în 1985 de Bonadona G. (autor cu mare autoritate în această problemă) rezultă etapele istorice parcurse și optimizarea vindecărilor definitive în clinica limfoamelor maligne (vezi Semin. Oncology, 1985; 12; 4; supl. 6. pag. 1—14, Chemotherapy of malignant Lymphomas) (vezi tabelul 3.I).

Iată un exemplu demonstrativ cum prin „îmbunătățirea și îmbogățirea" combinațiilor de citostatice și verificarea lor prin trialuri clinice urmărite în timp, s-au obținut rezultate din ce în ce mai bune, astfel că o boală care cu 40 de ani în urmă era mortală, ajunge în prezent vindecabilă în 75% din cazuri prin utilizarea rațională a chimioterapiei.

Nu totdeauna îmbunătățirea unor combinații citostatice (polichimioterapie) s-a făcut exclusiv pe criterii raționale, prin existența unei logici în combinarea unor citostatice utilizate. De cele mai multe ori experiența clinică a încercării diferitelor combinații citostatice au dus la optimizarea combinațiilor utilizate.

Trebuie menționat și rolul „întîmplării" în descoperirea efectului benefic pe care poate să-l aibă un citostatic asupra unui anumit tip histologic de cancer.

De exemplu, metotrexatul a fost considerat, atunci cînd a fost sintetizat, că va avea un efect binefăcător, în leucemiile acute și astfel s-a început verificarea efectului în clinică. În mod cu totul întîmplător, administrînd acest citostatic unei femei, care pe lîngă o leucemie avea și un corioepiteliom uterin, Lee a constatat că neoplazia uterină s-a vindecat cu metrotrexat, în timp ce leucemia a rămas puțin influențată. Lee a avut ocazia să verifice eficiența benefică a metotrexatului pe mai multe cazuri, deoarece corioepiteliomul uterin este frecvent întîlnit la populațiile din sudul Chinei și Asiei.

Astfel, printr-o simplă întîmplare s-a descoperit faptul că metotrexatul este salvator în corioepiteliom, neoplazie necruțătoare în trecut și perfect vindecabilă în prezent.

Tot întîmplător a constatat Rosenberg efectul antitumoral al cisplatinului, unul din cele mai eficiente citostatice.

TABELUL 3.1

Rezultatele chimioterapiei în limfoamele maligne (Bonadona, 1985)

Combinaţia de citostatice (Regimul de chimioterapie)	Trial cu numărul bolnavilor	Anul	Răspuns complet documentat histologic	Supravieţuire de durată* după 3 ani
MOPP—C—MOPP (mustin; oncovin, procarbazin; prednison)	24	1975	41%	37%
CHOP (ciclofosfamidă; adriamicină; oncovin, prednison)	112	1979	58%	30%
CHOP (Alt trial)	65		58%	35%
COMLA	42		55%	48%
ACOMLA (adriamicină; ciclofosfamidă; oncovin; metotrexat; leucovorin; citozin-arabinozid)	20	1984	65%	63%
Pro-MACE—MOPP (procarbazin; metotrexat; adriamicin; ciclofosfamidă; etoposid).	79		73%	65%
MACOP—B (metotrexat; adriamicină; ciclofosfamidă; oncovin; prednison; bleomicină).	61	1985	84%	75%

* În limfoamele maligne supravieţuirea la 3 ani după începerea tratamentului, fără semne de recidive, echivalează cu vindecarea bolii.

Multe din „amestecurile" (cocktailuri) de citostatice care stau la baza polichimioterapiei au fost verificate ca eficienţă prin încercări clinice succesive de combinaţii, unele urmate de succese, altele de insuccese.

Acest fapt a făcut pe unii să considere că în chimioterapia tumorilor nu s-a ieşit încă din faza de „alchimie farmacodinamică".

3.1.5.
Apariţia de noi citostatice cu eficienţă crescută pentru anumite tipuri de cancere

Drumul anevoios al chimioterapiei a început cu substanţele *alkilante* (de tipul derivaţilor de Yperită); ulterior s-a descoperit *ciclofosfamida*, citostatic eficient, cu o toxicitate moderată şi care aproape nu lipseşte

Scanned with OKEN Scanner

din nici o schemă terapeutică. Apoi au apărut metotrexatul, 5-fluorouracilul ş.a.

Un mare salt înainte s-a făcut prin descoperirea *bleomicinei, dactinomicinei*, iar în ultimul deceniu a antraciclinelor *(adriamicina, doxorubicina, idarubicina)* şi mai recent a *cisplatinului.*

Tamoxifenul (antiestrogenic) şi *aminoglutetimida* (blocant al secreţiei corticosuprarenalei), de asemenea nu pot fi minimalizaţi.

Pînă în urmă cu un an se considera că pentru cancerele colului uterin nu există nici un citostatic eficace. Recent (1986) s-a arătat că tratamentul cu cisplatin, combinat cu radioterapia de supravoltaj poate frîna evoluţia cancerelor avansate ale colului. Iată fapte care arată terenul vulcanic, în permanentă mişcare, pe care evoluează chimioterapia.

3.1.6.

Au fost descoperite unele citostatice care pot vindeca sau ameliora substanţial anumite cancere, dar pentru foarte multe cancere tratamentul cu citostatice este total ineficient, deci nu trebuie aplicat

Mulţi medici, nefamiliarizaţi cu chimioterapia tumorilor, aduc la institutul nostru bolnavi canceroşi gravi şi cer cu insistenţă să-i tratăm cu citostatice. Există cancere sensibile la anumite citostatice (tumoarea Wilms de exemplu) şi există alte cancere care nu răspund deloc sau insignifiant la nici unul din citostaticele cunoscute pînă în prezent (de exemplu melanomul malign). Acest fapt (necunoaşterea limitelor chimioterapiei) denotă slaba educaţie oncologică a medicilor din reţea, ca şi a studenţilor în medicină.

Problema citostaticelor utile va fi dezbătută pe larg în capitolele ce urmează.

3.1.7.

Problema economică a raportului cost/beneficiu

Ultimul şi cel mai neplăcut subiect pe care îl discutăm în acest capitol introductiv ne obligă moralmente să-l prezentăm, deoarece problema este pusă şi discutată în toate ţările avansate ale lumii (SUA, Anglia, URSS, Germania, Franţa, Italia etc.)

Tratamentul cu citostatice este foarte scump. Calculele făcute arată că tratarea unui bolnav cu osteosarcom (cu schema Rosen) poate să ajungă la aproximativ jumătate milion de lei.

Medicul crescut în spirit hipocratic nu trebuie să precupeţească nici un efort financiar, atunci cînd este vorba de salvarea unui bolnav. Dar cîte cazuri şi ce localizări ale cancerului pot fi vindecate sau substanţial ameliorate prin chimioterapie asociată cu celelalte metode terapeutice cunoscute (chirurgia, radioterapia etc.)? Raportul publicat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii asupra acestei probleme este expus pe larg în pa-

Scanned with OKEN Scanner

ginile ce urmează. Studierea acestui raport al OMS va evita prescrierea şi utilizarea negîndită a chimioterapiei, aşa cum procedează adesea acei medici care nu cunosc indicaţiile şi limitele chimioterapiei.

*
* *

După această scurtă introducere pentru stabilirea totuşi a unui cadru fix problemei atît de „mobile" a chimioterapiei, teritoriu în care contradicţiile sînt încă foarte frecvente, vom lua ca ghid hotărîrile *de etapă* (subliniem acest fapt) ale Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii (OMS) publicate recent (1985) în Editorial — Memorandum din Buletinul OMS Nr. 63; 6; pag. 999—1 002 sub titlul: Essential drugs for cancer chemotherapy (Drogurile esenţiale folosite în chimioterapia cancerului).

Concluziile pe care le vom expune mai departe sînt rezultatul unor reuniuni consultative, unde „au fost discutate principiile generale privind rolul propriu-zis al agenţilor chimioterapici anticanceroşi în corelaţie cu alte modalităţi bine stabilite de tratament (chirurgie, radioterapie etc.), precum şi clasificarea tumorilor din punctul de vedere al potenţialului curativ al acestor citostatice". Discuţiile pentru întocmirea acestui Memorandum au început la Geneva în 1983 şi, după îndelungi consultări şi schimburi de opinii între specialişti renumiţi* în domeniul chimioterapiei cancerului, în 1985 s-a publicat textul memorandumului. Considerăm că pornind de la aceste concluzii de etapă bine formulate de OMS, capitolul nostru despre chimioterapia tumorilor va fi bine înţeles. Desigur că în prezentul tratat am expus întreaga panoramă a problemei, concluziile altor autori fiind uneori în discordanţă cu opiniile OMS. Discutarea critică a acestor opinii atît de diverse nu trebuie să surprindă pe cititor, dat fiind „terenul instabil" al întregii chimioterapii anticanceroase.

Iată textul memorandumului formulat de OMS:

Raport-Memorandum publicat de OMS în 1985
(Text integral)

Au fost trecute în revistă, cu ocazia unei reuniuni consultative a Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii la Geneva drogurile de bază pentru chimioterapia cancerului. „Cancerele vindecabile, ca şi cele în care raportul cost/beneficiu este în mod clar în favoarea unui tratament chimioterapic pot fi tratate în mod corespunzător folosind doar 14 droguri.

Necesităţile sanitare ale multor ţări depăşesc pe departe resursele medicale la îndemînă. Pentru a servi în mod optim aceste populaţii ar fi necesară stabilirea unor priorităţi în alocarea acestor fonduri. Alegerea care trebuie făcută între diferite opţiuni terapeutice este condiţionată de numeroşi factori, ca de exemplu prevalenţa diferitelor tipuri tumorale, condiţiile socio-economice, geografice şi politice, existenţa unui personal medical corespunzător sau a facilităţilor necesare executării tratamentelor, ca şi definiţia locală a ceea ce se înţelege printr-o

---

* Concluziile memorandului au fost semnate de: H. Hansen (Copenhaga); I. C. Henderson-Dana Farber Cancer Institut (Boston) preşedinte; D. Noth — National Cancer Institute Bethesda SUA; V. Lira-Puerto (Mexico-City); C. L. Olwény (Zimbabwe); T. Tathersall (Sidney); J. F. Dune (Geneva); R. E. Stanley (Geneva) ş.a.

calitate bună a vieţii. Începînd din anul 1975, OMS a încurajat forurile administrative sanitare locale să elaboreze liste ale drogurilor de bază (sau, „esenţiale") ca pe o componentă a acestui proces de alocare a resurselor financiare şi a convocat comitete de experţi la intervale regulate în scopul de-a iniţia sau de a aduce la zi listele drogurilor esenţiale care să poată fi folosite ca model de adaptat la condiţiile locale. Ca parte a acestui proces, OMS a invitat oncologi medicali (N.T-chimioterapeuţi) din Africa, America de Nord şi de Sud, Asia, Australia şi Europa care să formuleze o listă de droguri esenţiale în tratamentul cancerului"

. . . .

„Membrii acestei reuniuni consultative au ajuns mai întîi la un acord asupra principiilor generale privind rolul propriu-zis al acestor agenţi terapeutici, în raport cu alte modalităţi bine stabilite de tratament al cancerului şi au definit situaţiile în care chimioterapia este aptă să fie cît mai utilă. Apoi principalele tumori au fost revizuite şi încadrate într-una din cinci categorii. Pentru fiecare din tumorile comune cuprinse în primele patru din aceste categorii (adică cele pentru care beneficiul tratamentului cu citostatice este în afara oricărui dubiu), s-a elaborat o listă de droguri, astfel încît regimurile terapeutice formate din acestea să aibe un efect curativ sau să constituie în mod evident un beneficiu pentru bolnavii cu această boală. Din această listă de tumori şi droguri s-a extras apoi o listă de droguri esenţiale".

3.1.8.
Principiile generale ale tratamentului cancerului

Deşi în majoritatea ţărilor cancerul este o cauză importantă de mortalitate, aproape 40% din tumorile maligne pot azi să fie vindecate dacă sînt diagnosticate suficient de precoce şi tratate în mod corespunzător, iar celelalte pot fi supuse unui tratament paliativ pe durate variabile de timp. Pentru a ajunge la aceste rezultate este necesar ca radioterapia, chirurgia, tratamentele citostatice şi endocrine să fie folosite în mod judicios, ca de altfel şi măsurile medicale adjuvante (de exemplu tratamentul cu analgezice, antibiotice şi produşi de sînge). Numai un număr redus de tumori pot fi tratate în mod optim în aproape orice regiune a lumii; în schimb pentru celelalte tumori, primul medic care consultă bolnavul trebuie să consulte frecvent pe unul sau mai mulţi specialişti în cancer, în domeniul chirurgical, radioterapic sau medical (N.T-chimioterapic). Anumite tumori, cum ar fi leucemia acută sînt tratate în mod ideal în mari centre medicale sub directa îndrumare a specialiştilor.

Utilizînd fie agenţi citotoxici, fie hormoni, chimioterapia cancerului reprezintă o formă de tratament relativ nouă. În anumite împrejurări aceste droguri pot ele singure să vindece bolnavii; mult mai des însă sînt folosite în asociere cu chirurgia sau radioterapia. Multe din droguri induc efecte secundare neplăcute ca: greaţă, vărsături, diaree şi alopecie. Mielosupresia poate să ducă uneori la infecţii fatale sau hemoragii. Unele din aceste droguri sînt de asemenea foarte costisitoare. Din aceste motive este important *să se definească obiectivele tratamentului înainte de*

inv. 113600

angajarea într-un tratament care poate fi costisitor și însoțit de efecte secundare severe.

Cîteva principii de chimioterapie sînt deja bine stabilite. În primul rînd, pentru majoritatea tumorilor sensibile la citostatice, o combinație de droguri, fiecare folosit într-o doză optimă, va induce cu mai multă probabilitate un răspuns constînd din vindecare sau o semnificativă prelungire a supraviețuirii, decît o terapie secvențială cu droguri izolate. În al doilea rînd, prima terapie folosită este adesea de importanță primordială în determinarea supraviețuirii bolnavului. Tratamentul nu trebuie întîrziat, nici nu trebuie prescrisă o cură de tratament suboptimală în scop de încercare, dacă tumoarea este potențial curabilă. În sfîrșit, combinațiile toxice formate din multe droguri, pot să nu fie necesare pentru a ameliora simptomele unui cancer incurabil; folosirea necorespunzătoare a unor regimuri de chimioterapie intensivă poate să determine o morbiditate și să crească suferința bolnavilor fără să amelioreze simptomele sau să prelungească supraviețuirea.

Înainte de a începe orice tratament al cancerului, trebuie să fie stabilit, în mod realist, scopul terapiei. Deși un anumit tip particular de tumoare poate fi curabil în unele împrejurări, nu toți bolnavii cu acea tumoare pot fi vindecați. Trebuie luați în considerare factori prognostici individuali, incluzînd stadiul (extinderea) bolii, sediul metastazelor, tipul histologic particular al tumorii, statusul funcțional al organelor vitale, statusul nutrițional al bolnavului, asentimentul bolnavului de a accepta toxicitatea terapiei și existența facilităților necesare și a personalului medical capabil să trateze orice complicație rezultînd din tratament. În majoritatea cazurilor chimioterapia necesită un anumit acces la facilitățile de laborator pentru monitorizarea leucocitozei și a trombocitemiei. De asemenea, stabilirea răspunsului tumoral trebuie apreciată la intervale corespunzătoare, pentru a determina dacă este în interesul bolnavului continuarea sau nu a tratamentului.

Există un număr de cancere care-și reduc volumul ca rezultat al tratamentului cu un drog sau cu o combinație de droguri, dar pentru multe din aceste tumori încă nu s-a stabilit dacă acest efect diminuă în mod necesar simptomele sau prelungește supraviețuirea. Este posibil ca la anumiți bolnavi calitatea vieții să fie compromisă, cu prețul unei remisiuni de scurtă durată obținută doar la cîțiva bolnavi. Exemple de tumori din această categorie sînt cancerele epidermoide sau cu celule mari ale plămînului, melanomului malign, carcinomul colo-rectal și cancerul colului uterin.

În prezent există mai mult de 60 de agenți citotoxici despre care s-a arătat că au o anumită activitate biologică la om și încă și mai mulți sînt în curs de investigare. Totuși, numai puțini din aceștia s-au dovedit că pot vindeca sau prelungi viața bolnavilor cu cancer, fie ca agenți izolați, fie sub formă de polichimioterapie. Unele din aceste droguri sînt inutile, în timp ce altele pot să aibă aceeași eficacitate la un preț de cost mai scăzut și cu o toxicitate mai mică. Unele droguri pot reduce volumul unui număr mic de tumori, dar pot să aibă efecte secundare care care depășesc beneficiul. În sfîrșit, cîteva droguri pot fi eficace numai în cazul unor tipuri tumorale extrem de rare.

Situația chimioterapiei cancerului este în continuă schimbare și este foarte probabil ca în următorii 5 ani să fie introduse în practică droguri noi. Totuși, pretențiile terapeutice care se bazează numai pe date anecdotice, declarații sau „trialuri“ nepublicate și ireproductibile trebuie ignorate atunci cînd se alege tratamentul pentru un anumit bolnav. Drogurile trebuie acceptate ca eficace numai pe baza unor „trialuri“ clinice controlate, științific organizate, la populații alese cu grijă, iar rezultatele obținute trebuie să fie accesibile unor reanalize riguroase, publicate în reviste științifice; mai mult încă, un singur asemenea „trial“ este de obicei insuficient. Aceste criterii au fost folosite în selecția drogurilor esențiale prezente în acest raport.

3.1.9.
Lista drogurilor esențiale

„Este greu să se definească o singură listă a drogurilor esențiale pentru chimioterapia cancerului, valabilă pentru orice parte a lumii, iar cea expusă mai departe poate să necesite mici ajustări pentru fiecare țară sau arie geografică, depinzînd de prevalența cancerului, de resursele financiare existente pentru tratamentul cancerului și de gradul de pregătire a personalului care va folosi aceste droguri. În unele țări citostaticele sînt folosite în mod preferențial din cauza unor facilități limitate de radioterapie. În alte regiuni, anumiți agenți nu pot fi utilizați din cauza lipsei unor mijloace de refrigerare sau din cauza inabilității de a se administra intravenos. În sfîrșit, un tratament corespunzător pentru unele tumori foarte rare sau simptome ale cancerului pot să necesite adaosul și al altor agenți.

Lista nu cuprinde tot ceea ce poate fi eficace în orice situație. Totuși, toate tumorile vindecabile și acele cancere în care raportul cost/beneficiu este în mod clar în favoarea chimioterapiei pot fi tratate în mod corespunzător folosind următoarele 14 citostatice. (N.N. sînt notate în ordine alfabetică.):

Citostatice: bleomicina, cisplatin, ciclofosfamidă, citarabină, dactinomicin, doxorubicin, etoposid, mercaptopurin, methotrexat, procarbazin, vincristin.

Hormoni: corticosteroizi, estrogeni, tamoxifen.

Această listă nu înseamnă că trebuie să fie un ghid privind tratamentul fiecărui bolnav în parte sau să se substituie învățării formale sau oricărei experiențe în tratamentul oncologic. Totuși s-a anticipat că această listă va fi importantă pentru planificarea în domeniul sănătății, în consultarea cu medicii pentru întocmirea unei liste fundamentale de citostatice utilizate în chimioterapia cancerului în țara, regiunea sau spitalul respectiv.“

3.1.10.
Categoriile de tumori

„Definiția pentru fiecare din cele cinci categorii de tumori folosite pentru întocmirea listei de citostatice împreună cu tumorile cuprinse în fiecare din aceste categorii este următoarea:

Scanned with OKEN Scanner

• *Categoria 1.* Tumorile pentru care există dovezi că folosirea unui citostatic sau a unei combinații de citostatice, administrate singure sau împreună cu alte modalități terapeutice, vor vindeca sau se va prelungi supraviețuirea la unii bolnavi:

— Leucemia acută limfoblastică,
— Leucemia acută nonlimfoblastică sau mieloidă,
— Boala Hodgkin,
— Limfoame non Hodgkiniene,
— Limfomul Burkitt,
— Boala trofoblastică gestațională (corioepiteliom)
— Cancerele testiculare cu celule germinale,
— Tumoarea Wilms,
— Sarcomul Ewing,
— Sarcoamele de părți moi la copii,
— Cancerul pulmonar — tipul cu celule mici,
— Sarcomul Kaposi.

• *Categoria 1—2.* Tumorile care nu corespund tuturor criteriilor din categoria 1, dar pentru care există dovezi (controversate) privind prelungirea supraviețuirii prin tratament.

— Cancerul mamar,
— Osteosarcomul.

• *Categoria 2.* Tumorile pentru care există dovezi că utilizarea unui citostatic sau a unei combinații de citostatice va duce la reducerea volumului tumorii și aproape sigur la îmbunătățirea calității vieții. Prelungirea supraviețuirii *s-ar putea* obține, dar nu este un fapt bine stabilit.

— Leucemia limfatică cronică,
— Leucemia mieloidă cronică,
— Mielomul multiplu,
— Cancerul ovarian,
— Cancerul de endometru,
— Cancerul de prostată,
— Neuroblastomul.

• *Categoria 2—3.* Tumorile care nu îndeplinesc criteriile pentru categoria 2, dar pentru care există dovezi că se poate reduce volumul tumoral; totuși, pentru aceste tumori nu este evident dacă beneficiul clinic depășește toxicitatea citostaticelor, iar îmbunătățirea vieții rămîne o problemă marginală și controversată.

— Cancerul gastric*,
— Tumorile de cap și gît,
— Tumorile primare ale sistemului nervos central,
— Cancerul de vezică urinară (intravezical),
— Cancerul glandelor suprarenale,
— Hepatomul.

• *Categoria 3.* Tumorile pentru care nu există citostatice eficace. Cu toate că unele citostatice pot să determine o reducere a volumului acestor tumori, efectul este atît de limitat, încît calitatea vieții este probabil neameliorată, cu excepția unor situații extrem de rare. În schimb

* Datele care arată un beneficiu al chimioterapiei adjuvante în cancerul gastric incipient nu se potrivesc de la o țară la alta. Este posibil ca acest cancer să aibă chimiosensibilități diferite, în diverse regiuni ale lumii.

este posibil ca la majoritatea bolnavilor calitatea vieții să fie compromisă, iar timpul de supraviețuire după chimioterapie să fie redus.

— Cancerul bronho-pulmonar — tipul cu celule mari, epidemoid și adenocarcinomul,
— Cancerul esofagian,
— Cancerul colorectal,
— Cancerul pancreatic (neendocrin),
— Cancerul de col uterin*
— Carcinomul de penis,
— Neuroblastomul renal,
— Melanomul.

* * *

Citostaticele incluse în această listă sînt cele considerate necesare pentru un tratament corespunzător al tumorilor cuprinse în primele patru din aceste categorii, adică tumorile din categoriile 1, 1—2, 2 și 2—3.“ (Aici se termină raportul OMS publicat în 1985).

3.1.11. Încheiere

În încheierea acestui capitol introductiv în chimioterapia cancerului, subliniem faptul că viitorul polichimioterapiei se întrezărește a fi plin de speranțe, făcînd să se întrevadă terapeutica „magna sterilisans“. Drumul este foarte anevoios, dar ascendent.

Recent, American Cancer Society a ținut un congres în 1985 la Los Angeles, unde au fost prezentate succesele obținute prin polichimioterapie în leucemia acută. Iată (G. Hammond) concluziile acestui congres (The Cure of Childhood Cancers) publicate în Suplimentul revistei Cancer (Philadelphia) 15 iulie 1986, p. 407—413.

În urmă cu 30 de ani, leucemia acută era considerată uniform fatală. 50% din bolnavii cu leucemie acută limfoblastică decedau în primele 6 luni după precizarea diagnosticului. După inițierea pe scară națională a trialurilor clinice cu noi medicamente citostatice, fiecare nou trial a adus o ameliorare a supraviețuirii. Cu tratamentele luate în studiu în 1970, supraviețuirea medie a ajuns la trei ani, iar cu cele inițiate în 1971, la 4 ani. Este remarcabil faptul că la toate grupurile de bolnavi care au intrat într-un trial național în SUA după 1972, supraviețuirea la 7—10 ani a fost de peste 50%. Cu strategiile terapeutice din 1978 au fost obținute în 70% din cazuri supraviețuiri la 7 ani după diagnostic (4 ani după sistarea oricărui tratament) (fig. 3.1.). Avînd în vedere riscul minim de recădere după acest interval, marea majoritate a acestor supraviețuitori de lungă durată sînt vindecați de leucemie. Tratamentele inițiate după 1980 promit rezultate superioare.

---

* Între timp s-a evidențiat chimiosensibilitatea cancerelor de col uterin la Cis-Platinum, Rata de răspuns pentru stadiile avansate III—IV este de 30%. (Thigpen; Vance; Lamuth ș.a. Cancer (1987, Nr. 8, Vol. 60).

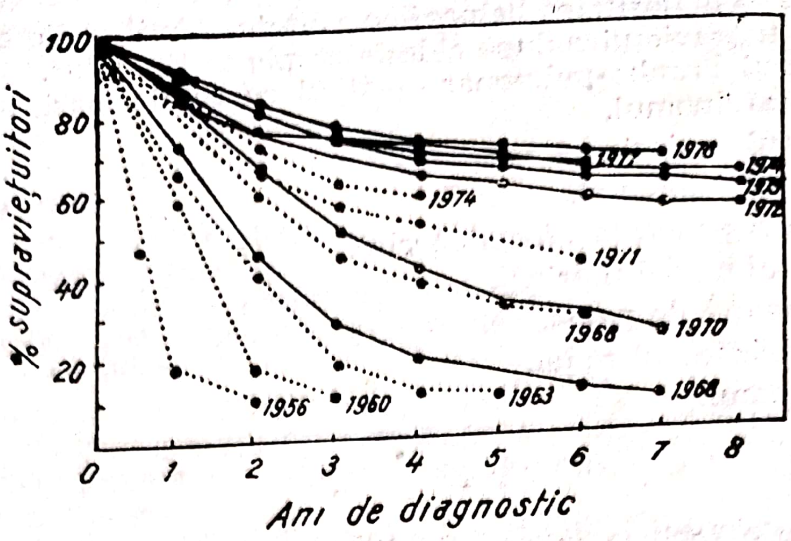


Fig. 3.1.

Progrese notabile au fost făcute şi în principalele tumori solide pediatrice. Cu tratament exclusiv chirurgical (anii '40), supravieţuirea la 2 ani pentru principalele neoplazii solide ale copilului era cuprinsă între 0% şi 20%. Radioterapia, aplicată pe scară largă din anii '50, a dus imediat la răspunsuri semnificative, observate iniţial în boala Hodgkin şi tumoarea Wilms. La sfîrşitul anilor '60, a devenit evident impactul chimioterapiei. În ultimii 20 de ani, aceste modalităţi combinate de tratament au dus la îmbunătăţiri semnificative în supravieţuirea la 2 ani a copiilor cu aproape toate tipurile de tumori solide (fig. 3.2.).

Datele de la National Cancer Institute, incluzînd 10% din populaţia SUA, prezentate la acelaşi simpozion (Young şi colab. — Cancer Incidence, Survival and Mortality for Children Younger than Age 15 Years, Cancer, Suppl. 15 July, 1986) indică o rată de supravieţuire la 5 ani de 57% pentru toate formele de cancer la copii. Supravieţuirea relativă la 5 ani este mai bună de 80% pentru fibrosarcoame, retinoblastoame,

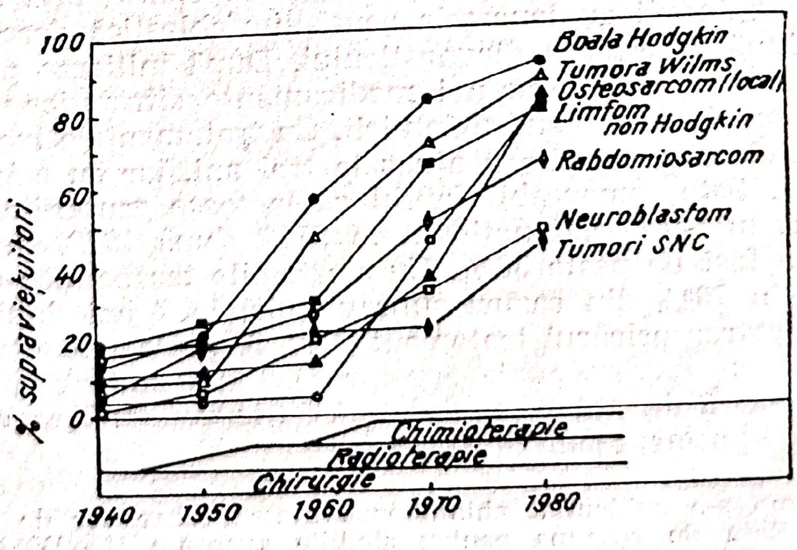


Fig. 3.2.

Scanned with OKEN Scanner

boala Hodgkin și tumorile gonadale. În ultimul deceniu, cele mai mari progrese au fost făcute la bolnavii cu leucemie acută (supraviețuire la 5 ani în perioada 1967—1975 de 15%, față de 51% în perioada 1973—1981), limfoame nonHodgkin (24% față de 51%), tumori osoase (28% față de 48%) în special sarcomul Ewing (23% față de 48%), și rabdomiosarcom (34% față de 54%).

Intr-un studiu pe o perioadă de 30 de ani (Miller R. W., McKay F. W., Decline în U. S. Childhood cancer mortality — JAMA, 1984, 251, 1 567—1 570) s-a comparat numărul real al deceselor prin cancer la copii în SUA, cu cel care era de așteptat dacă s-ar fi menținut rata deceselor din anul 1950. Concluzia autorilor a fost că după 1965 a avut loc o reducere cu 80% a numărului deceselor prin boala Hodgkin, cu 68% în tumoarea Wilms, cu 50% prin leucemie acută și sarcoame osoase, cu 32% prin limfoame nonHodgkin și cu 31% prin toate celelate tipuri de cancer la copii.

Progresul nu s-a datorat unor descoperiri științifice ori terapeutice revoluționare, ci a rezultat prin includerea majorității copiilor în trialuri clinice succesive ale unor strategii terapeutice noi, elaborate prin împletirea rațională a chirurgiei, radioterapiei și chimioterapiei. Singurul mod acceptabil de abordare a bolnavilor oncologici este în prezent echipa multidisciplinară, formată în instituții profilate pentru diagnosticul, stadializarea și tratamentul cancerului. În aceste condiții vindecarea unui copil cu cancer nu mai constituie excepție, ea fiind de așteptat în majoritatea cazurilor.

Și în *tumorile solide ale adultului* s-au înregistrat ameliorări surprinzătoare în tratarea unor cancere și dacă nu se poate vorbi totdeauna de vindecări, se obține în schimb prelungirea apreciabilă a intervalului liber fără semne de recurență a cancerului. Cităm ca exemplu cancerul de sîn la femeie, forma clinică inflamatorie (aflată în puseul evolutiv = PEV) recunoscută ca fiind cea mai gravă formă de cancer mamar.

Cu toate tratamentele clasice (chirurgie, radioterapie, hormonoterapie) încercate sub diferite forme (amputarea largă a sînului de tip Halstedt, castrare, radioterapie cu megavoltaj) supraviețuirea la 5 ani era de 1 maximum 5% din cazuri (Camp. E., 1976; Yonemoto H.; Keating L. ș.a., 1970). Există trialuri credibile (Koyama H., 1985 — 57% suprav.), care arată că printr-o chimioterapie energică și judicios condusă supraviețuirea la 5 ani postterapeutică poate fi crescută la peste 40%.

Cităm trialul lui L. Hollender, Calderoli H. ș.a. (1986, Chirurgie, Ed. Masson, Paris, 112, p. 84—89), care se referă la 41 de bolnave cu PEV (cancer inflamator al sînului) și tratate cu o intensă chimioterapie pre- și postoperatorie conform schemei:
Ziua I: adriamicină 20 mg/m². Ziua a II-a: adriamicină 20 mg/m² și vincristină 1 mg/m². Ziua a III-a: ciclofosfamidă 300 mg/m². Ziua a IV-a: 5-fluorouracil 400 mg/m² pentru un ciclu. După 4 săptămîni se repetă ciclul de citostatice; în total se fac 4 cicluri de citostatice cu intervale libere de 4 săptămîni între cicluri.

După al IV-lea ciclu și pauză de o lună se practică extirparea sînului cu limfadenectomie axilară (mastectomie radicală modificată sau operația Pattey).

Scanned with OKEN Scanner

Postoperator imediat se reiau aceste cicluri de chimioterapie și se repetă la fiecare 4 săptămîni (în total 8 cicluri de chimioterapie 4 cicluri preoperator și 4 postoperator). După aceasta se continuă chimioterapia cu administrarea săptămînală de melphalan 20 mg/m² timp de încă 3 luni; în total tratamentul chimioterapic a durat 15 luni (vezi și articolul Keiling R., Reiss F., Calderoli H.: Pre-and postoperative chemotherapy in the treatment of acute breast cancer; publicat în Current drugs and methods of cancer treatment — Masson Publishing, USA, 1983, 121—123).

Autorii analizează foarte complex acest lot de 41 de bolnave cu PEV urmărite 5 ani; se înregistrează o supraviețuire la 5 ani de 63,5%, ceea ce este surprinzător (pentru cei ce au trăit în clinică malignitatea PEV).

Autorii propun și posibilități de îmbunătățire a schemei terapeutice utilizate.

Asemenea studii pe loturi mari de bolnave sînt publicate din ce în ce mai frecvent în ultimii ani.

Iată deci că și în cancerul de sîn, tumoare solidă cu malignitate crescută pot fi obținute rezultate nesperat de bune.

Toate aceste studii nu fac decît să sublinieze faptul că tratamentul cancerului prin chimioterapice se află pe un drum promițător.

3.2.
Principiile tratamentului cu citostatice

I. CHIRICUȚĂ; DORIS BUCUR-PELAU

3.2.1. Introducere — 108
3.2.2. Istoricul dezvoltării chimioterapiei antineoplazice — 111
3.2.3. Clasificarea citostaticelor — 113
3.2.4. Mecanismul de acțiune al citostaticelor — 115
— Mecanismul molecular de acțiune — 116
— Mecanismul celular de acțiune — 117
3.2.5. Metabolismul citostaticelor — 123
3.2.6. Principiile de bază ale chimioterapiei — 125
— Principiile biologice ale chimioterapiei — 125
— Principii de farmacologie — 133
— Principii de polichimioterapie — 139
— Principiile chimioterapiei loco-regionale — 140

3.2.1.
Introducere

La ora actuală, deși cancerul este una din principalele cauze de mortalitate în majoritatea țărilor, Organizația Mondială a Sănătății (1985) apreciază că aproape 40% din tumorile maligne ar fi vindecabile dacă s-ar putea stabili diagnosticul suficient de precoce în evoluția naturală a bolii și s-ar efectua un tratament corespunzător. Acesta presupune de cele mai multe ori o asociere judicioasă a principalelor modalități terapeutice oncologice: tratament chirurgical, radioterapie, chimioterapie,

hormonoterapie, imunoterapie cu mijloace de susținere a bolnavului, antibiotice, analgezice și produse de sînge, realizîndu-se astfel un adevărat tratament complex al cancerului.

Chimioterapia s-a impus ca metodă terapeutică în oncologie, singulară (cu intenție curativă sau paliativă) sau asociată tratamentului radio-chirurgical (chimioterapie adjuvantă). Valoarea practică a chimioterapiei constă în acțiunea sa sistemică, cu efecte atît asupra tumorii primare, cît și asupra microdiseminărilor peritumorale și/sau la distanță, precum și asupra metastazelor decelabile clinic.

*

* *

Ideea că anumiți agenți chimici ar putea fi utili și în tratamentul cancerului s-a răspîndit la începutul secolului, după primele succese obținute în terapia parazitozelor și a bolilor infecțioase. De altfel, Paul Ehrlich (descoperitorul Salvarsanului, 1907) a definit drept *chimioterapie* utilizarea substanțelor chimice cu o compoziție bine stabilită în tratamentul unor parazitoze. De numele său este legat și conceptul de „magna terapia sterilisans“. În afecțiunile oncologice, cu toate că au fost obținute progrese remarcabile, sîntem încă departe de acest deziderat, iar rezultatele chimioterapiei în unele localizări ale bolii canceroase sînt încă destul de reduse. Limitele chimioterapiei în obținerea unui efect curativ sînt condiționate de unele aspecte legate de caracteristicile biologice ale tumorilor maligne, de medicamentele citostatice utilizate și de particularitățile individuale ale bolnavilor.

În ultimele două decenii au fost depuse eforturi considerabile pentru dezvoltarea unei chimioterapii mai eficiente și au fost schimbate radical concepțiile terapeutice. De la monochimioterapia cu doze mici de citostatice, administrate în mod continuu, care distrugea rezervele de celule hematopoietice medulare și provoca apariția imunodepresiei, fără să realizeze o concentrație eficientă de citostatic în tumoare, s-a ajuns la un tratament agresiv, cu mai multe citostatice, administrate în doze maximum tolerate, sub forma ciclurilor intermitente de chimioterapie.

Acest mod de abordare terapeutică a determinat cîteva succese importante. De exemplu, în hemopatiile maligne s-au obținut:

— vindecarea *limfomului Burkitt*, aproape în toate cazurile;

— în *boala Hodgkin*, înlocuirea monochimioterapiei cu polichimioterapia și a radioterapiei convenționale cu iradierea cu energii înalte a transformat un tratament care era doar paliativ, într-unul curativ. În prezent, rata remisiunilor complete a crescut de la 26% la cazurile tratate cu un singur citostatic, la 80% la cele tratate conform protocoalelor de chimioterapie de tip MOPP (mustin, oncovin*, procarbazină, prednison), ABVD (adriamicină, bleomicină, vinblastină, DTIC**) etc. Boiron și colab. (1974) arată că în formele localizate de boală se obțin remisiuni complete la 90—100% din cazuri, cu supraviețuiri la 5 ani de 80%, iar în formele generalizate, 80—90% remisiuni obiective, cu supraviețuiri la 5 ani de peste 70%;

* Oncovin = Vincristina.
** DTIC = Imidazolcarboxamidă = Déticène.

— regimurile actuale de chimioterapie aplicate în tratamentul leucemiilor acute limfoblastice ale copilului duc la remisiuni la 90% din bolnavi și vindecări la 40—80%. În leucemia acută nonlimfoblastică a adultului s-au obținut 80% remisiuni și 15—20% vindecări (Boiron, 1981).

În domeniul tumorilor solide, rezultatele s-au lăsat mai mult așteptate. Cu toate acestea, s-au obținut cîteva succese remarcabile:

— în boala trofoblastică gestațională (corioepiteliom), care avea o evoluție extrem de agresivă și rapid letală, prognosticul s-a schimbat radical în urma tratamentului cu metotrexat, obținîndu-se 100% vindecări în boala nemetastazată și 90% vindecări în cea metastazată (Berkowitz, 1986);

— în tumoarea Wilms (nefroblastom) supraviețuirea era sub 10% în anul 1920. Prin utilizarea regimurilor de polichimioterapie care includ actinomicina-D, asociate tratamentului chirurgical și radioterapiei, supraviețuirea a crescut la 90% la 2 ani;

— în tratamentul tumorilor testiculare nonseminomatoase, descoperirea și utilizarea cisplatinului în regimuri de polichimioterapie de tip VAB (vinblastin, actinomicină, bleomicină, cisplatin, ciclofosfamidă) a avut o importanță majoră, obținîndu-se rate de răspuns cuprinse între 70 și 100% (Vugrin, 1980);

— în cancerul ovarian avansat, în anii '60, înainte de a fi cunoscut rolul combinațiilor de citostatice, durata medie de supraviețuire era de aproximativ 6 luni, iar rata supraviețuirii la 5 ani sub 3%. Prin asocierea chimioterapiei (adriamicină, cisplatin, hexametilmelanină) tratamentului chirurgical agresiv (debulking surgery), s-au obținut peste 50% remisiuni cu durata răspunsului de peste 3 ani (Bruckner, 1976);

— în osteosarcom rata supraviețuirii fără semne de boală a crescut de la 15—20%* la 40—60% prin utilizarea metotrexatului în doze mari, asociat cu leucovorin, adriamicină, cisplatin și posibil combinat cu bleomicină, cu ciclofosfamidă și actinomicină D (Ettinger, 1986).

Toate aceste succese s-au datorat în mare măsură sintetizării unor noi citostatice (adriamicină, cisplatin), ca și descoperirii unor derivați mai puțin toxici (farmorubicina, idarubicina, carboplatinul) și unei mai bune asocieri a citostaticelor în combinații de polichimioterapie.

Unul din cele mai importante momente în evoluția chimioterapiei l-a constituit verificarea rezultatelor obținute în marile centre oncologice, sub formă de *trialuri* clinice.

Ideea de perspectivă de a direcționa citostaticele spre țesuturile țintă, prin cuplarea lor cu anticorpi monoclonali, este, de asemenea, un mare progres terapeutic, deoarece lipsa de selectivitate a citostaticelor, cu lezarea concomitentă și a țesuturilor sănătoase, constituie una din limitele principale ale chimioterapiei (Davis, 1984; Boven, 1986).

Răspunzînd aceluiași deziderat s-a preconizat includerea citostaticelor în lipozomi (metotrexat, ciclofosfamidă) cuplați sau nu cu anticorpi (imunolipozomi), care pot fi distribuiți în țesuturile țintă pentru a elibera agentul farmacologic utilizînd metode fotochimice sau enzimatice. (Weinstein, 1984; Maierhofer, 1984).

---

* rezultat obținut prin simpla amputație.

Scanned with OKEN Scanner

La nivelul exigențelor actuale, aplicarea unui tratament citostatic științific presupune o bună cunoaștere a principiilor de bază ale chimioterapiei, a proprietăților și modului de acțiune a medicamentelor citostatice, precum și a indicațiilor corecte de tratament.

3.2.2.
Istoricul dezvoltării chimioterapiei antineoplazice

Încă din antichitate, egiptenii utilizau unguente pe bază de arsenic, precum și diferite soluții acide sau alcaline concentrate cu scop caustic local, care au persistat în tratament pînă la începutul secolului XX.

Primele rezultate ale unui tratament sistemic au fost comunicate de Lissauer cu arseniat de potasiu (soluția Fowler) în tratamentul leucemiei mieloide cronice (Lissauer, 1865).

Chimioterapia nu s-a impus însă ca metodă terapeutică în cancer decît după al doilea război mondial.

În anul 1939, Bucher izolează colchicina, primul alcaloid anticanceros care rămîne neutilizat ani de zile, din cauza toxicității ridicate.

Principalele etape ale dezvoltării chimioterapiei au fost următoarele (Kardinal, 1985):

• *Perioada anilor 1940—1950 marchează:*

a) Izolarea actinomicinelor, primul grup de antibiotice antitumorale, de către Waksman și Woodruff (1940). Abia în anul 1956 Farber utilizează actinomicina în clinică (Farber, 1956) și cîțiva ani mai tîrziu este comunicată eficiența acesteia în tratamentul tumorii Wilms (Waksman, 1960);

b) Descoperirea întîmplătoare și dezvoltarea agenților alchilanți. Încă din 1919, Krumbhaar a publicat efectele gazului azotiperită asupra soldaților din primul război mondial, la care au apărut aplazii medulare și ulcerații gastrointestinale. Între cele două războaie mondiale, în Statele Unite au continuat cercetările asupra compușilor de azotiperită, fără să se recunoască potențialul lor terapeutic în cancer. La 2 decembrie 1942, corabia americană „John Harwey", încărcată cu iperită, este torpilată în portul Bari din Italia; toți supraviețuitorii au prezentat pancitopenii severe. Gillman și Philips, înțelegînd semnificația acestui eveniment, administrează azotiperită bolnavilor cu limfoame avansate. Din cauza condițiilor de război, primele rezultate sînt comunicate abia în 1946 (Gillman, Philips, 1946).

Introducerea azotiperitei în tratamentul limfoamelor maligne a marcat începutul epocii moderne a chimioterapiei și a deschis calea spre sinteza de noi citostatice;

c) În 1948, Sidney-Farber demonstrează că aminopterina, antagonist al acidului folic, induce remisiuni la copiii cu leucemie acută (Farber, 1948).

• *Perioada anilor 1950—1960*

a) În 1955, Beer descoperă efectul leucopenizant al alcaloizilor extrași din *Vinca rosea*. Un an mai tîrziu, Lee descoperă întîmplător că

metotrexatul, conceput pentru tratamentul leucemiilor, poate vindeca radical corioepiteliomul, unul din cele mai agresive cancere (Lee, 1956);

b) Jane Wright (1951) și Greenspan (1952) comunică primele remisiuni obținute cu metotrexat în tratamentul cancerului de sîn. Este pentru prima oară cînd se obțin rezultate și în tumorile solide;

c) Este descoperită ciclofosfamida (1959), primul agent alchilant cu spectru larg de acțiune atît în hemopatii, cît și în tumorile solide;

d) Se organizează primul grup de cooperare pentru studiile clinice randomizate de mare amploare, fapt subliniat de Wright (1984).

• *Perioada anilor 1960—1970:*

Continuă dezvoltarea chimioterapiei și se sintetizează majoritatea citostaticelor utilizate în prezent.

a) Doxorubicina (adriamicina), un antibiotic din grupa antraciclinelor, a fost izolată de Arcamone și Di Marco în 1969. Bonadonna și colab. (1969) au demonstrat că adriamicina are un spectru larg de acțiune antitumoral, fapt confirmat și de studiile ulterioare;

b) Descoperirea și utilizarea cisplatinului de către Rosenberg (1969) a avut un impact major în tratamentul cancerului testicular, ovarian, cancerului de col uterin, osteosarcomului, sarcoamelor de părți moi, cancerelor de cap și gît, vezică, neuroblastomului;

c) S-au dezvoltat principiile de cinetică celulară și farmacocinetică a citostaticelor și au început să fie aplicate în chimioterapia clinică. Howard Skipper și Frank Schabel (1964) au stabilit relația dintre cinetica celulelor tumorale, doza, secvența administrărilor și rata curabilității în cancer;

d) S-au elaborat bazele științifice ale combinațiilor de medicamente citostatice (polichimioterapia);

e) S-a demonstrat posibilitatea vindecării unor cancere: leucemia acută la copii, boala Hodgkin, limfomul Burkitt, carcinomul embrionar testicular.

• *Perioada anilor 1970—1980:*

a) S-a dezvoltat conceptul de tratament complex combinat: chirurgical, radiologic și citostatic;

b) S-au inițiat *trialurile* de chimioterapie adjuvantă în cancerul de sîn și în alte tumori solide;

c) S-a demonstrat existența posibilității de vindecare sau remisiune îndelungată în tumoarea Wilms, rabdomiosarcomul embrionar, limfomul histiocitar;

d) S-au precizat mecanismele bolii citostatice, metodele pentru a o combate și s-a evidențiat riscul apariției unui al doilea cancer la bolnavii tratați timp îndelungat cu citostatice;

e) În paralel se dezvoltă imunoterapia nespecifică (inițial cu BCG) și sînt comunicate primele rezultatele clinice, limitate, ale imunoterapiei.

• *Perioada anilor 1980 — pînă în prezent:*

S-au consemnat următoarele progrese:

a) Ameliorarea rezultatelor chimioterapiei prin sintetizarea de noi citostatice, utilizarea unor modulatori ai răspunsului biologic (limfokine

și compuși de interferon de a doua generație), descoperirea și utilizarea anticorpilor monoclonali, administrarea citostaticelor în doze mari, în asociere cu transplante de măduvă osoasă autologă;

b) S-a realizat o înțelegere mai profundă a biologiei cancerului și a mecanismelor care induc rezistența tumorală, ceea ce a dus la utilizarea regimurilor alternante de polichimioterapie;

c) Au fost ameliorate controlul toxicității citostaticelor și terapia de susținere, cu scopul de a îmbunătăți calitatea vieții bolnavilor supuși acestor tratamente.

În România, meritul introducerii chimioterapiei în clinica oncologică îi revine profesorului Octav Costăchel, sub îndrumarea căruia s-a inițiat (1959) sinteza de citostatice românești la Institutul Oncologic București. Ulterior s-au sintetizat citostatice și la Institutul Oncologic Cluj, precum și în fabricile de medicamente din București, Cluj, Iași și Timișoara.

3.2.3.
Clasificarea citostaticelor

Întocmirea unui protocol de chimioterapie trebuie axată pe proprietățile biologice fundamentale ale celulelor tumorale și celulelor normale, pe mecanismele moleculare și celulare de acțiune ale citostaticelor, precum și pe abilitatea chimioterapeutului de a combina toți acești factori în avantajul terapeutic al bolnavului.

Din categoria medicamentelor citostatice fac parte acei compuși care, administrați la animale de experiență sau la om, au capacitatea de a împiedica proliferarea celulelor tumorale. Citostaticele acționează însă și asupra celulelor normale; deosebirile care există între celulele normale și cele canceroase, precum și o multitudine de alți factori, contribuie la distrugerea totuși preferențială a celulelor tumorale (Henderson, 1974).

În prezent există peste 60 de citostatice cu activitate biologică demonstrată la om și multe altele în curs de experimentare. Cu toate acestea, numai cîteva din acestea s-au dovedit cu adevărat eficiente, obținînd prelungirea supraviețuirii sau vindecarea. Din acest punct de vedere, unele medicamente citostatice sînt de neînlocuit, altele au comparativ aceeași eficiență terapeutică, la un preț și o toxicitate mai reduse, iar unele determină efecte secundare atît de grave, încît acestea anulează orice beneficiu terapeutic. În final, rămîn aproximativ 12 citostatice cu adevărat valabile sub aspectul raportului cost/risc/beneficiu: bleomicina, cisplatinul, ciclofosfamida, citozin-arabinozida, dactinomicina, doxorubicina, etoposidul, farmarubicina, mercaptopurina, metotrexatul, procarbazina, vincristina (Buletin OMS, 1985).

Există desigur multiple posibilități de a clasifica citostaticele, dar cel mai frecvent au fost utilizate două criterii: efectul molecular de acțiune și efectul asupra ciclului celular. În tabelul 3.I expunem această clasificare.

TABELUL 3.1

Clasificarea prin mecanismul de acțiune al medicamentelor citostatice (Greenspan, 1984)

Clasa de compuși	Mecanism molecular	Faza din ciclul celular în care acționează citostaticul	Exemple
1	2	3	4
Inhibitori ai biosintezei acizilor nucleici Antagoniști ai acidului folic	Inhibitori ai dihidrofolat-reductazei, blochează sinteza nucleotidelor	faza S	Metotrexatul Aminopterina
Antagoniști ai purinelor	Inhibitori ai nucleotidelor purinice (conversiunea acidului inozinic în acid adenilic)	faza S	6-Mercaptopurina 6-Tioguanina
Antagoniști ai glutaminei	Inhibă sinteza *de novo* a purinelor	faza S	Azaserina
Inhibitori ai sintezei pirimidinelor	Inhibă timidilat sintetaza, sinteza nucleotidelor și sinteza *de novo* a ADN	faza S și posibil G_1	5-Fluorouracil 5-Fluoro-2-dezoxiuridina
Inhibitori ai polinucleotidelor	Inhibă ADN polimeraza dependentă de ADN, inhibă formarea nucleotidelor	faza G_1 faza S	Citozin-arabinozida* Hydroxiureea*
Antibiotice inhibitoare ale sintezei proteice inhibitoare ale sintezei ARN	Previn transferul informației de la ARN la polipeptide,	faza G_1 faza S faza G_2	Puromicina
	Previn sinteza ARN dependentă de ADN	faza G_1, S, G_2	Actinomicina D*
	Formarea de radicali superoxid dependentă de O_2	faza G_1, S și G_2	Mitomicina*
	Se intercalează în molecula de ADN și inhibă sinteza de ARN dependentă de ADN	faza G_1, S, G_2	Daunomicina* Adriamicina* Streptonigrina*
	Formarea de radical superoxid dependentă de oxigen	faza G_1, G_2	Bleomicina*
Alcaloizi de plante Inhibitori ai mitozei	Previn formarea fusului mitotic și inhibă sinteza de ARN ribozomal și proteine	faza S	Alcaloizi de Vinca: Vincristină, Vinblastină
Agenți alchilanți Inhibitori ai replicării ADN	Proteinele alchilate și legăturile dublu catenare cu ADN provoacă rupturi	faza G_1, S, G_2 și posibil G_0	Azotiperita, Ciclofosfamida, Clorambucilul, Busulanul, Melphalanul
Inhibitori ai replicării ADN	Formare de legături dublu catenare cu ADN	faza G_1, S, G_2	Triazene (DTIC)
Hidrazine Inhibitoare ale replicării ADN și sintezei ARN	Previn transmetilarea ARN și se leagă de ADN	faza G_1, S, G_2 și posibil G_0	BCNU CCNU Metyl-CCNU Streptozotocin

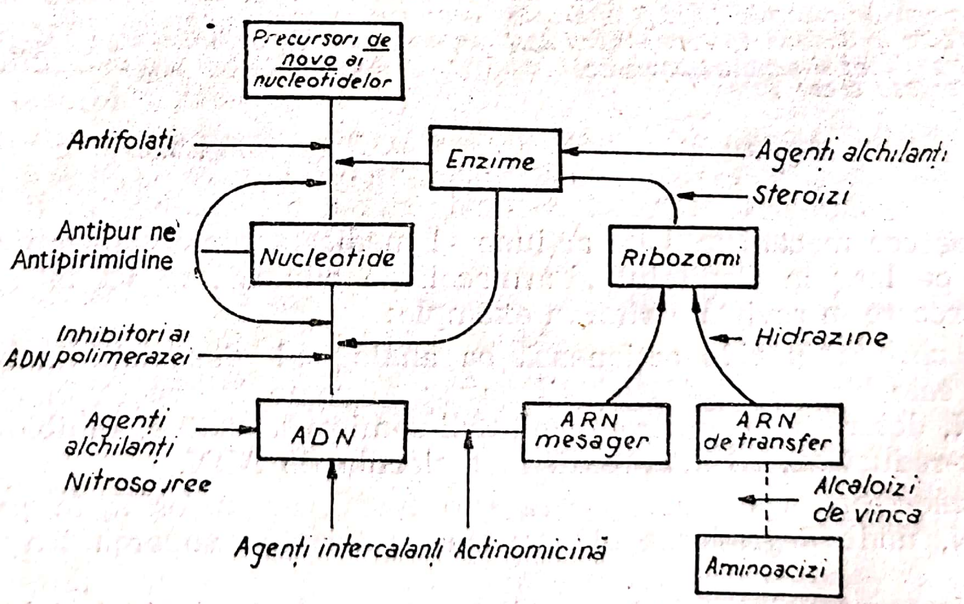
* S-a demonstrat că induc diferențiere *in vitro*.

1	2	3	4
Steroizi inhibitori ai sintezei proteice	Stimulează sau inhibă producerea tipurilor specifice de ARN	„Agenții selectivi"	Corticosteroizi Progestativi Estrogeni Antiestrogeni Androgeni
Diferiți agenți Compuși de platină	Induc rupturi ale ADN	faza G_1, G_0	Cisplatinul
Enzime L-asparaginaza	Limitarea biosintezei proteinelor, glicoproteinelor și nucleotidelor purinice, via glicină.	faza G_1, S	

* S-a demonstrat că induc diferențiere *in vitro*.

3.2.4.
Mecanismul de acțiune al citostaticelor

Mecanismul de acțiune al citostaticelor este foarte complex și diferă de la o clasă de compuși la alta. Ceea ce le este însă comun tuturor, este faptul că acționează la nivel celular și molecular, intervenind în metabolismul celular și determinînd moartea celulelor prin blocarea diviziunii celulare. Aceasta se produce prin oprirea sintezei proteinelor și mai ales a acizilor nucleici sau prin modificarea structurii lor chimice, împiedicînd astfel desfășurarea normală a ciclului celular și a diviziunii celulare (fig. 3.3.).



Sediul acțiunii diferitelor medicamente citostatice (Greenspan, 1982)

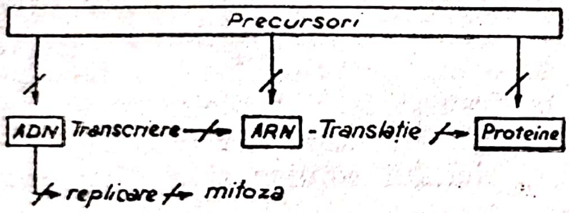
Fig. 3.3.

A. *Mecanismul molecular de acțiune*

Sub aspectul nivelului molecular la care acționează, unele citostatice interferează: a) cu biosinteza acizilor nucleici și proteinelor, b) cu replicarea, transcrierea și translația, iar altele c) cu formarea fusului mitotic și, în sfîrșit, d) există compuși al căror mecanism de acțiune este insuficient cunoscut și care nu pot fi încadrați în nici una din categoriile menționate (fig. 3.4.).

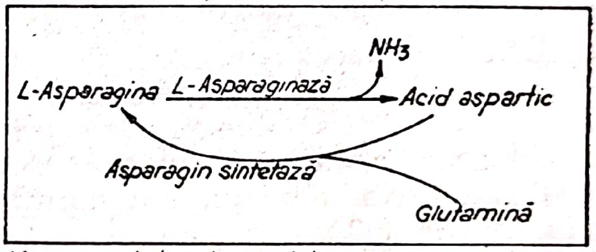
(a) Medicamentele care interferează cu biosinteza ADN, ARN și a proteinelor sînt în principal antimetaboliți. Sub aspect structural, aceștia sînt analogi ai metaboliților celulari normali sau coenzimelor care intervin în sinteza ADN sau ARN. Sub aspectul mecanismului de acțiune însă, ei sînt antagoniști, înlocuind metabolitul normal și blocînd astfel desfășurarea normală a sintezei acizilor nucleici. Din această clasă de compuși fac parte: antimetaboliții antagoniști ai folaților (aminopterina și metotrexatul); antimetaboliții analogi ai purinelor (6-mercaptopurina, 6-tioguanina); antimetaboliții analogi ai pirimidinelor (5-fluorouracilul, citozin-arabinozida, 5-azacitidina etc.).

Alți compuși cu mecanism de acțiune asemănător sînt: hidroxiureea, streptozotocinul, nitrozoureele, precarbazina și L-asparaginaza (fig. 3.5.).



Reprezentarea schematică a locului de acțiune a medicamentelor citostatice. Pot fi întrerupte diferite trepte în sinteza ADN, replicării ADN mitozei, translației și sintezei proteice.
(Claryssé și col 1976)

Fig. 3.4



Mecanismul de acțiune al L-asparaginazei. Anumite celule maligne în special de origine limfoidă nu au asparagin sintetază, enzima care catalizează sinteza asparaginazei din glutamină și acid aspartic
(Clarysse și col 1976)

Fig. 3.5.

Deoarece mecanismul de acțiune al medicamentelor citostatice va fi descris pe larg la Capitolul „Farmacologie clinică", se va face doar o scurtă trecere în revistă a cîtorva exemple:

Citozin-arabinozida acționează ca analog al dezoxicitidinei și pe această cale blochează ADN-polimeraza; se poate încorpora în molecula de ADN, determinînd oprirea replicării semiconservative; inhibă citidin-trifosfat-reductaza; se integrează în molecula de ARN.

5-azacitidina este încorporată sub formă de trifosfat în molecula de ADN, unde degradarea ei spontană determină ruperea lanțului de ADN.

6-Mercaptopurina este un analog structural al adeninei și hipoxantinei și blochează atît sinteza ADN, cît și a ARN prin inhibarea sintezei *de novo* a purinelor sau prin interferare cu interconversiunea nucleotidelor purinice.

Scanned with OKEN Scanner

6-Tioguanina, un analog structural al guaninei, este metabolizat în nucleotidul 6-tioguanozin monofosfat (6-tio-GMP), care este fosforilat în continuare și încorporat în ADN și ARN.

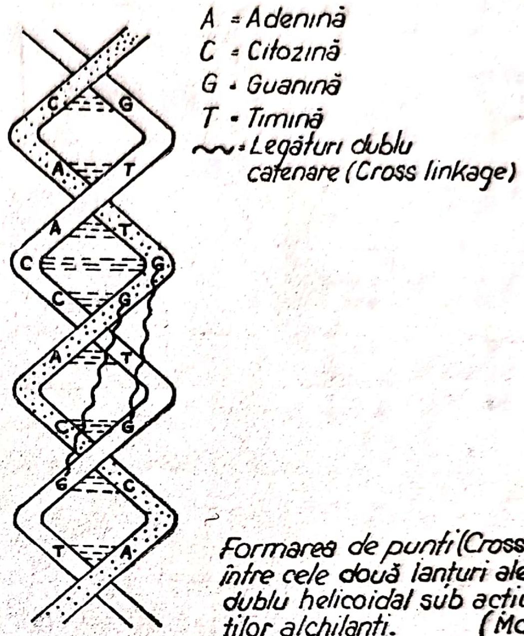
(b) Citostaticele care interferează cu replicarea, transcrierea și translația nu afectează sinteza nucleotidelor, dar induc leziuni directe ale ADN. Au ca reprezentant principal agenții alchilanți, care acționează astfel:

— determină substituirea prin alchilare de baze sau grupări fosfat; formează legături anormale (inter- sau intracatenare), și determină rupturi ale ADN (fig. 3.6.).

Ținta preferată a alchilării este poziția 7 a guaninei, pozițiile 1, 3 și 7 ale adeninei și poziția 3 a citozinei.

S-a mai descris o acțiune alchilantă și pentru cis-platin și mitomicina C.

Antibioticele antitumorale actinomicina D, daunomicina, adriamicina interacționează cu ADN, blocînd astfel transcrierea sau sinteza ARN dependent de ADN (agenți intercalanți).



Formarea de punți (Cross linkage) între cele două lanțuri ale ADN dublu helicoidal sub acțiunea agenților alchilanți. (Moser, 1984)

Fig. 3.6.

(c) Agenți care interferează cu fusul mitotic: unii alcaloizi din plante și derivații lor, cum sînt: colchicina, vinblastina, vincristina, vindesina. Ei opresc diviziunea celulelor în metafază și împiedică formarea fusului mitotic prin legarea lor de un precursor proteic citoplasmatic al fusului (tubulina).

Derivații semisintetici de pedofilotoxină VM—26 și VP—16 au o afinitate redusă pentru tubulină; principalul mecanism prin care acționează ar fi inhibarea încorporării nucleozidelor în acizi nucleici, determinînd astfel moartea celulelor.

B. *Mecanismul celular de acțiune și clasificarea citostaticelor în funcție de efectul lor asupra ciclului celular*

Medicamentele citostatice diferă între ele nu numai prin mecanismul molecular de acțiune, dar și prin modul în care interferează cu creșterea și replicarea celulară în diferite faze ale ciclului celular.

Pentru o mai bună înțelegere a mecanismului celular de acțiune a citostaticelor, amintim pe scurt principalele evenimente care au avut loc în timpul proliferării celulare (Chiricuță, 1984).

Activitatea proliferativă a celulelor normale și tumorale se bazează pe procesele care se desfășoară în timpul *ciclului celular*. Acesta a fost definit ca perioada dintre formarea unei celule prin diviziunea celulei mamă și momentul în care această celulă se va divide, pentru a genera la rîndul ei două celule fiice.

Scanned with OKEN Scanner

Atît țesuturile normale, cît și cele tumorale, sînt constituite din 3 tipuri diferite de populații celulare:

— celule care sînt în continuă proliferare și care se află în permanență în ciclu;

— celule care, după un număr de diviziuni ies din ciclu, se diferențiază fără să se mai dividă și mor;

— celule care părăsesc temporar ciclul și rămîn în stare dormantă pînă cînd condițiile înconjurătoare stimulează reintrarea lor în ciclu (fig. 3.7.).

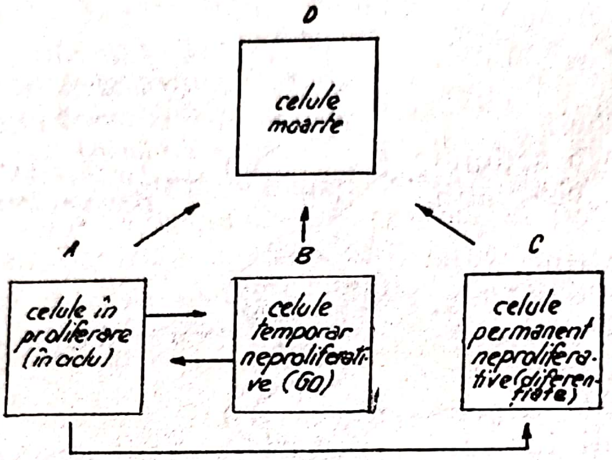


Fig. 3.7.

Viteza de creștere a unei tumori este condiționată în principal de trei factori: durata ciclului celular, coeficientul de proliferare/fracția de proliferare și rata pierderilor celulare.

• *Durata ciclului celular.* Ciclul celular (fig. 3.8.) se desfășoară în 2 mari faze: interfaza și mitoza. Cea mai mare parte a lui este ocupată de interfază, etapa în care au loc procesele de sinteză care duc la dublarea componentelor celulare. Mitoza, la rîndul ei, se caracterizează prin procese de clivare și separare a componentelor celulare.

În timpul interfazei se deosebesc următoarele etape (fig. 3.9.):

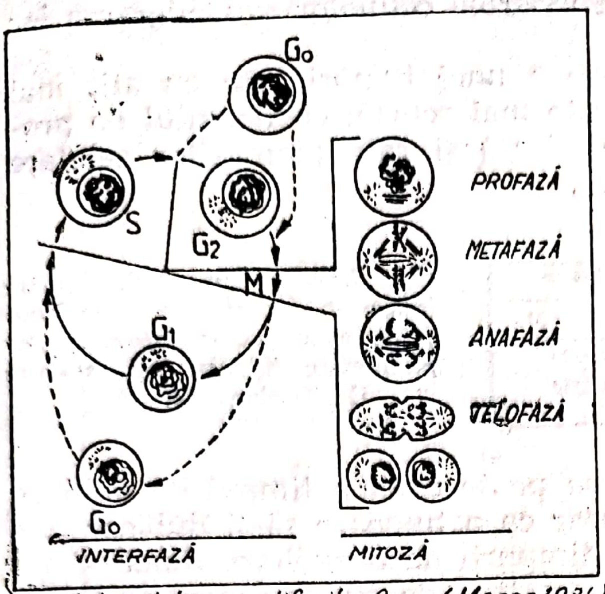
— faza de postmitoză — faza G_1, de pregătire a sintezei de ADN, în cursul căreia se sintetizează ARN și proteine;

— faza de sinteză a ADN — faza S, în timpul căreia se dublează cantitatea de ADN;

— faza G_2, în care se sintetizează ARN și proteine;

— faza de mitoză — faza M, care cuprinde: profaza, metafaza anafaza și telofaza și care duce la apariția a două celule identice, cu același conținut de ADN ca și celula din care au provenit.

• *Activitatea proliferativă* a unui țesut poate fi apreciată prin *indicele de marcare,* care măsoară populația de celule în faza S care au captat timidină, în comparație cu populația totală de celule tumorale. Capacitatea mare de proliferare a celulelor tumorale a fost multă vreme atribuită unui ciclu celular mai scurt decît al celulelor normale. În realitate însă, s-a demonstrat că în tumorile maligne durata ciclului celular este similară cu a celulelor normale sau chiar mai lungă uneori. Dife-



Ciclul celular cu diferite faze. (Moser 1984)

Fig. 3.8.

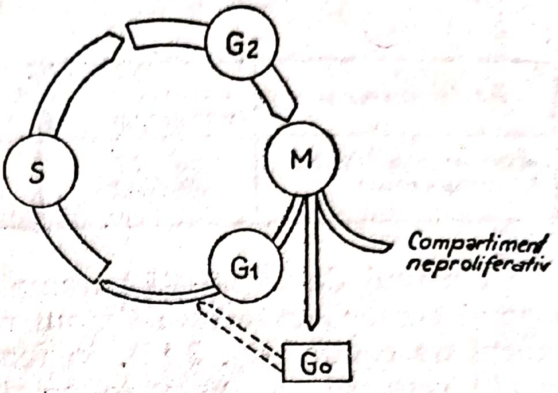


Fig. 3.9.

renţele de comportament dintre ţesuturile tumorale şi cele normale sînt explicate prin proporţia de celule în continuă proliferare, denumită *coeficient de proliferare* (fracţie de proliferare). Acesta este definit ca procentul de celule tumorale care se găsesc la un moment dat în ciclu şi este mult crescut în tumorile maligne (fig. 3.10). El diferă de la o zonă a tumorii la alta, în funcţie de condiţiile de vascularizaţie şi oxigenare (fig. 3.11).

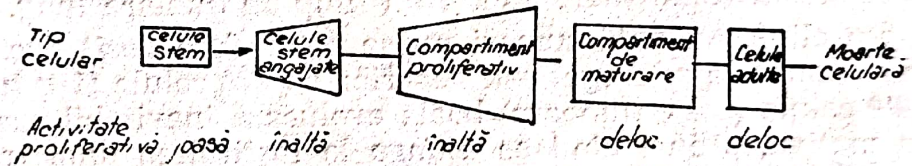


Fig. 3.10. — Activitatea proliferativă a compartimentelor unui sissistem de reînnoire celulară (Hellman, De Vita, 1982).

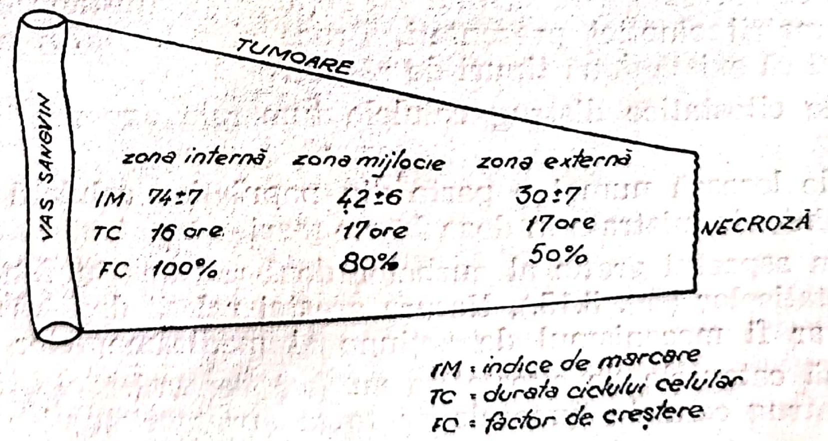


Fig. 3.11. — Reprezentarea grafică pentru o tumoare malignă a indicelui de marcare (I.M.), a duratei ciclului celular (T.C.) şi a factorului de creştere (F.C.) în funcţie de distanţa de la un vas sangvin (Tannsck, 1968).

Scanned with OKEN Scanner

• *Pierderile celulare* survin prin moartea celulelor sau migrarea lor spre alte țesuturi.

S-a stabilit că viteza de creștere a unei tumori este cu atît mai mare, cu cît durata ciclului celular este mai scurtă, coeficientul de proliferare mai mare (mai apropiat de 100%) și rata pierderilor celulare mai mică.

Tipul de tumoare	Timpul de dedublare zile	
	Tumoarea primară	Metastazele
Carcinom pavimentos	58 (1)	82 (97)
Adenocarcinom	83 (134)	160 (34)

Fig. 3.12. — Timpul de dublare (măsurat în zile) a tumorilor primare și a metastazelor lor pulmonare (Charbit A., Malaire E., Tubians M., 1971).

Pornind de la acești parametri, se poate calcula timpul de dublare a unei tumori, care este timpul necesar ca o tumoare să-și dubleze numărul de celule (fig. 3.12). În fazele timpurii de dezvoltare numărul de celule tumorale se mărește printr-o creștere de tip exponențial (logaritmică), iar timpul de dublare al tumorii este scurt (fig. 3.13.). Dacă nu ar avea nici o pierdere celulară, populația de celule tumorale s-ar dubla la un interval de timp echivalent sau aproape echivalent timpului mediu al ciclului celular. Pe măsură ce tumorile cresc, intervin pierderi celulare prin moarte sau migrare spre alte țesuturi, care vor determina încetinirea ritmului de proliferare, iar curba de creștere va descrie un platou (creșterea de tip gomperzian) (fig. 3.13). Această fază aproape staționară, în care de fapt se găsesc majoritatea tumorilor solide în momentul diagnosticului, se caracterizează printr-un număr mare de celule în fază de repaus mitotic (faza G_0) și un timp de dublare lung.

Decelarea clinică a unei tumori nu se poate face decît dacă numărul de celule tumorale este egal sau superior cu 10^9 celule (1 g tumoare); la peste 10^{12} celule (1 kg tumoare) boala evoluează inevitabil spre deces. Din aceste motive, atunci cînd se ajunge la instituirea unui tratament oncologic, evoluția tumorii este deja îndelungată și adesea sînt prezente micrometastaze la distanță (fig. 3.14.).

În ceea ce privește mecanismul de acțiune al citostaticelor în funcție de parametrii cinetici prezentați, Bruce și col. (1976) au observat experimental că există două tipuri de răspuns:

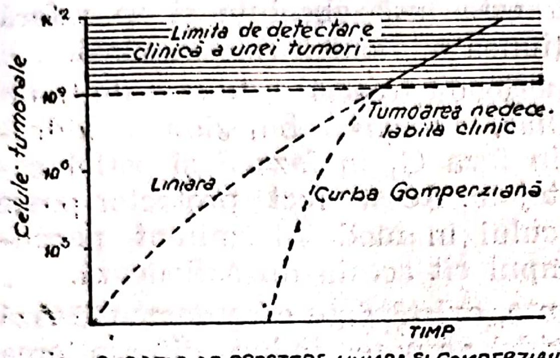
— unele citostatice distrug celulele tumorale exponențial cu creșterea dozei;

— altele lezează numai o parte din populația celulară tumorală, chiar dacă sînt administrate în doze foarte mari.

Figurăm aspectul grafic al curbelor doză-răspuns în funcție de acțiunea citostaticelor (fig. 3.15.). Natura acestei relații doză-răspuns a sugerat care ar fi mecanismul de acțiune al medicamentelor citostatice.

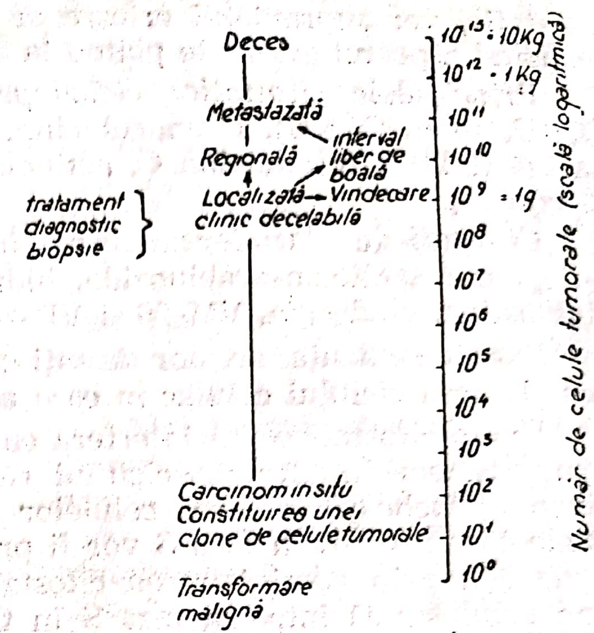
O primă categorie de citostatice au fost denumite *ciclodependente*, deoarece distrug celulele tumorale pe toată durata ciclului celular, fără să acționeze asupra celulor în fază de repaus (G_0). A doua categorie au fost denumite *fazodependente*, deoarece acționează numai asupra celulelor dintr-o anumită fază a ciclului celular: G_1, S, G_2 sau M (fig. 3.16). Celulele care nu se află în fază sensibilă în timpul expunerii lor la

Scanned with OKEN Scanner



CURBELE DE CRESTERE LINIARA SI GOMPERZIANA (Moser, 1984)

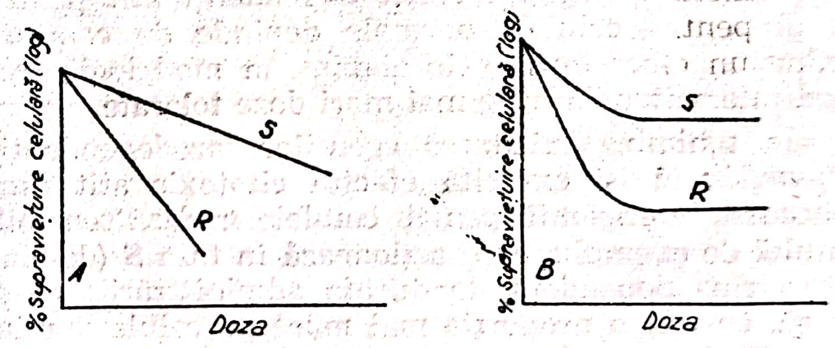
Fig. 3.13.



Istoria naturală a unei tumori maligne și corelația evoluției clinice cu numărul de celule tumorale. (după Clarysse și col 1976)

Fig. 3.14.

Fig. 3.15.



Citoliza celulelor tumorale sub acțiunea substanțelor citostatice. Curba A - efectul substanțelor ciclodependente; Curba B - efectul substanțelor fazodependente (Clarysse și col. 1976)

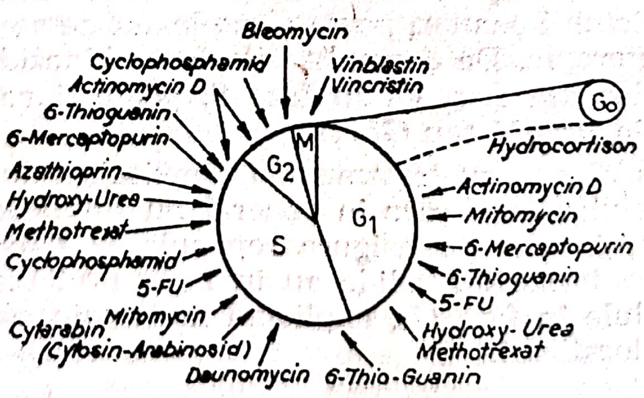


Fig. 3.16.

Fazele ciclului celular în care medicamentele citostatice își exercită acțiunea. (Moser, 1984)

citostatic, vor supraviețui oricare ar fi doza de citostatice administrată, realizînd aspectul grafic de platou la doze mari.

Principalele *citostatice ciclodependente* sînt: nitrozoureele (BCNU, CCNU, metil-CCNU), daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), decarbazină (DTIC), mitomicina C, actinomicina D și agenții alchilanți (ciclofosfamida).

Citostaticile fazodependente sînt metotrexatul, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citozin-arabinozida, hidroxiureea, procarbazina, vincristina, vinblastina, vindesina, VM-26 și VP-16.

Fazodependența acestor agenți nu este însă absolută și se referă doar la faza ciclului celular în care acțiunea citotoxică este maximă.

Unele citostatice pot interfera cu perioada trecerii celulelor dintr-un compartiment în altul al ciclului celular: citozin-arabinozida și hidroxiureea blochează trecerea celulelor din faza G_1 în faza S și astfel celulele care nu sînt în faza S vor fi protejate. Acest efect protector poate fi depășit prin administrarea citostaticului în mod intermitent, permițînd celulelor să intre în faza S în timpul cît acesta nu acționează.

În afara acestor mecanisme cunoscute, există date care demonstrează că unele citostatice (ca citozin-arabinozida) ar putea induce diferențierea celulelor tumorale și, pe această cale, oprirea diviziunii și moartea celulei (diviziunea terminată) (Ebert, 1976; Scher, 1980).

Toxicitatea agenților ciclodependenți atît pentru celulele tumorale, cît și pentru celulele normale depinde de *concentrația* lor. Pentru a obține un efect terapeutic maxim, în mod logic trebuie administrați în mod intermitent în cele mai mari doze tolerate.

În schimb, toxicitatea agenților fazodependenți depinde de *durata expunerii;* ei își exercită efectul citotoxic atît timp cît se menține o concentrație eficientă pentru celulele în fază sensibilă. În cazul metotrexatului de exemplu, care acționează în faza S (de sinteză a ADN), efectul este strîns dependent de durata administrării: cu cît aceasta este mai lungă, cu atît o proporție mai mare de celule vor intra în faza S și vor putea fi distruse. În alcătuirea unui regim de polichimioterapie nu vor fi alese niciodată citostaticele care inhibă simultan aceeași fază a ciclului celular, deoarece nu cresc cantitatea de celule distruse (Bhuyan, 1972). Fenomenul de interferare cu perioada trecerii celulelor dintr-un compartiment în altul al ciclului celular, poate fi exploatat de asemenea prin combinațiile de chimioterapie. De exemplu, citozin-arabinozida, care blochează trecerea celulelor din faza G_1 în faza S, poate fi combinată cu agenți care acționează în faza M sau G_1.

O problemă deosebită pentru tratament o constituie celulele în fază de repaus a ciclului celular (G_0), care în general nu sînt afectate de citostaticele disponibile* și care vor asigura repopularea și creșterea tumorală. Or, majoritatea tumorilor solide au în momentul diagnosticului un mare număr de celule în faza G_0, explicînd multe din eșecurile chimioterapiei în diferite localizări.

---

* Recent, s-a demonstrat că unele citostatice ar acționa și asupra celulelor în fază G_0: agenții alchilanți (azotiperita, ciclofosfamida, melfalanul, busulfanul etc.), nitrozoureele (BCNU, CCNU, metil-CCNU, streptozotocinul) și cisplatinul.

3.2.5.
Metabolismul citostaticelor

Efectul citostaticelor la nivel celular depinde în ultimă instanță de interacțiunea lor sau a metaboliților lor cu unul sau mai mulți receptori celulari specifici. Capacitatea medicamentelor citostatice de a ajunge la acești receptori este în funcție de variațiile care există în absorbția lor, afinitatea pentru proteinele plasmatice și tisulare și distribuția în țesuturi (Chabner, 1977) (fig. 3.17.). Un exemplu îl constituie bleomicina, a cărei acțiune în carcinoamele pavimentoase și în limfoame depinde de acumularea ei în țesuturi.

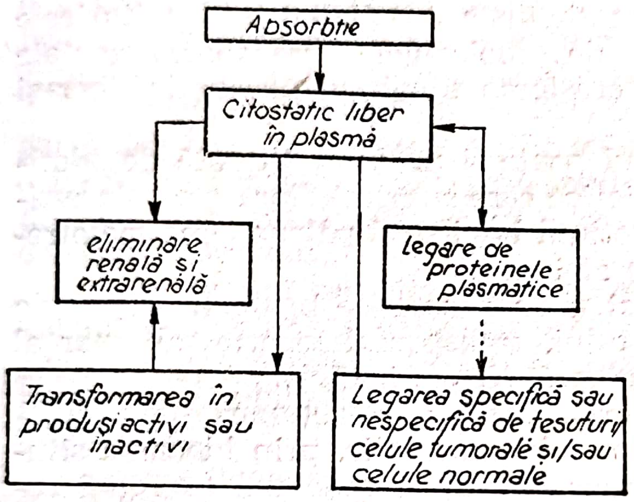


Fig. 3.17.

Majoritatea citostaticelor sînt descompuse și eliminate din organism sub formă de produși inactivi cu liposolubilitate scăzută. Metabolizarea lor are loc în principal în ficat, tractul gastrointestinal, rinichi și plămîni. Din aceste motive, în tratamentul cu citostatice este necesară o bună funcționalitate a tuturor acestor organe. De exemplu, pentru tratamentul cu antracicline (daunomicina, adriamicina) și vincristină este necesară o funcție hepatică și biliară normală, deoarece atît mielotoxicitatea antraciclinelor, cît și neurotoxicitatea vincristinei pot fi agravate în prezența unei disfuncții hepatice. Nu toate medicamentele citostatice sînt însă descompuse prin conjugare (sulfoconjugare, glicuronoconjugare) în ficat, cu formare de compuși inactivi. În unele cazuri, cum este cel al ciclofosfamidei, care se administrează sub formă inactivă, de transport, are loc o bioactivare a acesteia abia în ficat. Din aceste motive, la bolnavii la care se administrează intrapleural, succesul terapeutic depinde doar de efectul sclerozant local și nu de acțiunea citotoxică. Așa-numita activare anabolică pare foarte importantă și pentru acțiunea antimetaboliților. Se consideră că activarea anabolică și inactivarea citostaticelor constituie baza activității lor selective pentru diferitele tipuri histologice maligne, ca și a acțiunii lor diferențiate asupra celulelor normale și tumorale.

Cele mai multe citostatice sînt eliminate pe cale renală. Dacă nu sînt conjugate cu albuminele, ele vor fi filtrate glomerular. Tubii proximali au două sisteme de pompe, care realizează transportul medicamentelor din plasmă în urină; o pompă pentru combinațiile acide și una pentru combinațiile bazice. Diferitele combinații acide concurează între ele pentru mecanismul de secreție, astfel încît secreția unor cataboliți acizi ai citostaticelor poate fi întîrziată și toxicitatea lor poate fi astfel exagerată. În acest sens poate fi utilizat probenecidul, pentru a se reduce eliminarea combinațiilor acide (exemplu: penicilina și eventual metotrexatul). Eliminarea acizilor slabi poate fi favorizată prin alcalinizarea

urinei, iar a bazelor slabe prin acidifierea acesteia. Pentru tratamentul cu metotrexat în doze mari sau cu alte citostatice care se elimină pe această cale, este necesară o funcţie renală normală. În prezenţa unei insuficienţe renale trebuie reduse corespunzător dozele (Bennett, 1977). Excreţia prin lacrimi, transpiraţie, salivă, respiraţie este neglijabilă, dar poate fi cauza unor toxicităţi mai puţin obişnuite, cum sînt conjunctivele, observate după utilizarea dozelor mari de metotrexat.

Există *interacţiuni medicamentoase* care pot influenţa absorbţia, distribuţia, metabolizarea şi excreţia citostaticelor, determinînd implicit o potenţare sau o inhibare a acţiunii acestora.

Metotrexatul de exemplu este transportat în plasmă legat de albumină; atît aspirina, cît şi sulfamidele pot înlocui metotrexatul din această combinaţie, crescîndu-i nivelul plasmatic liber şi toxicitatea. Barbituricele împiedică legarea metotrexatului de moleculele transportoare ale acestuia, ducînd în mod similar la creşterea nivelului plasmatic liber şi a toxicităţii acestuia.

Absorbţia orală a metotrexatului poate fi profund alterată de administrarea concomitentă a unor antibiotice care suprimă flora gastrointestinală. Penicilina, kanamicina şi cefalotinul împiedică pătrunderea metotrexatului în celule şi îi diminuă astfel acţiunea.

Se ştie că transportul celular al unor citostatice poate fi alterat de alte citostatice. În cazul metotrexatului, transportul transmembranar al acestuia poate fi blocat de L-asparaginază (Capizzi, 1977).

Clorochina, antimalaric de sinteză, potenţează acţiunea metotrexatului. Aceeaşi acţiune o are PAS, un tuberculostatic, prin blocarea situsurilor de conjugare pe molecula transportoare şi scăderea excreţiei renale a metotrexatului. Estrogenii potenţează de asemenea acţiunea antagoniştilor acidului folic.

Acţiunea 6-mercaptopurinei poate fi accentuată de administrarea concomitentă de barbiturice şi sulfamide. Alopurinolul, inhibitor de xantinoxidază, afectează profund metabolizarea 6-mercaptopurinei, cu o creştere marcată a toxicităţii acesteia atunci cînd cei doi compuşi sînt utilizaţi în combinaţie.

Procarbazina (natulan) potenţează acţiunea fenotiazinelor asupra SNC, deoarece ca inhibitor al monoaminoxidazei MAO împiedică metabolizarea fenotiazinelor. De asemenea, acţiunea medicamentelor antiparkinsoniene şi anticoagulantelor este exagerată de procarbazină.

Insulina interfereazâ puternic cu toate citostaticele imunosupresive, deoarece aceasta inhibă potenţial formarea de anticorpi antiinsulinici şi astfel, printr-o reducere a inactivării insulinei sub acţiunea acestor anticorpi determină o accentuare a hipoglicemiei.

Barbituricele, prin acţiunea lor de inductori enzimatici determină o activare crescută a ciclofosfamidei şi în consecinţă a efectelor mielosupresive ale acesteia. Cloramfenicolul, în schimb, inhibă enzimele microsomale şi astfel activarea şi alchilarea ciclofosfamidei.

Unii agenţi alchilanţi blochează pseudocolinesteraza, determinînd apnee prelungită dacă se utilizează succinilcolină în timpul anesteziei generale.

Alte interacţiuni medicamentoase ar mai fi:

— actinomicina D poate interfera cu acţiunea penicilinei;

— fenobarbitalul induce o exagerare a catabolizării daunomicinei și actinomicinei, cu pierderea acțiunii acestora;

— alcoolul, asociat citostaticelor (de exemplu metotrexat) determină creșterea hepatotoxicității, prin efect toxic cumulativ.

3.2.6.
Principiile de bază ale chimioterapiei

(A) *Principii biologice ale chimioterapiei*

În deceniul 7, Skipper și colab. (1964, 1965) au elaborat principiile biologice fundamentale ale chimioterapiei, ceea ce a permis trecerea la o etapă nouă, calitativ superioară în acest domeniu și a stat la baza primelor protocoale de chimioterapie fundamentate științific. Aceste principii, care au rămas valabile pînă în prezent, sînt următoarele:

— efectul citotoxic al medicamentelor citostatice este o funcție logaritmică, ceea ce presupune că o anumită doză dintr-un citostatic omoară o fracțiune constantă de celule, indiferent de numărul celulelor prezente la începutul tratamentului (principiul cineticii de ordinul întîi sau distrugerii logaritmice);

— o singură celulă malignă poate da naștere prin multiplicare unui număr letal de celule tumorale pentru gazda tumorii;

— există o relație invers proporțională între numărul de celule tumorale și posibilitățile de vindecare a unei tumori maligne, prin chimioterapie;

— creșterea tumorală urmează o cinetică gomperziană; creșterea exponențială caracteristică fazelor incipiente este urmată de o întîrziere exponențială a acesteia, pe măsură ce volumul tumoral crește. La acestea s-au mai adăugat: selectivitatea medicamentelor citostatice pentru anumite tipuri histologice tumorale și toxicitatea lor selectivă pentru celulele tumorale față de celulele normale.

Vor fi expuse în continuare pe larg principiile:

(a) *Principiul cineticii de ordinul întîi*

Utilizînd un model de șoarece CDF-1 purtător de celule leucemice L-1 210, Skipper și col. *au reușit să demonstreze că citostaticele acționează asupra celulelor tumorale după o cinetică de ordinul întîi.* Cu alte cuvinte, o anumită doză dintr-un anumit citostatic distruge nu un număr constant, ci o fracțiune constantă a acestora (maximum 99,99% sau 2—4 logaritmi) (fig. 3.18.). Fracțiunea de celule distruse este independentă de numărul de celule și nu cuprinde niciodată totalitatea celulelor. Acest experiment a permis dezvoltarea unui model matematic de calculare a posibilităților de eradicare a unei tumori, atunci cînd procentul de celule distruse este cunoscut. Practic, dacă o doză dată dintr-un anumit citostatic reduce populația de celule tumorale cu 99%, vor rămîne nedistruse de la 10^6—10^4, de la 10^4—10^2 și de la 10^2 la o celulă. Șansele de eradicare a acestei tumori ar fi de 99%, dacă ar rămîne o singură celulă. În realitate însă nici una din tumorile umane nu reproduce acest model experimental ideal, din cauza anumitor caracteristici fundamentale ale tumorilor maligne, cum sînt: eterogenitatea populațiilor de celule tumorale, fenomenul de chimiorezistență, volumul tumoral,

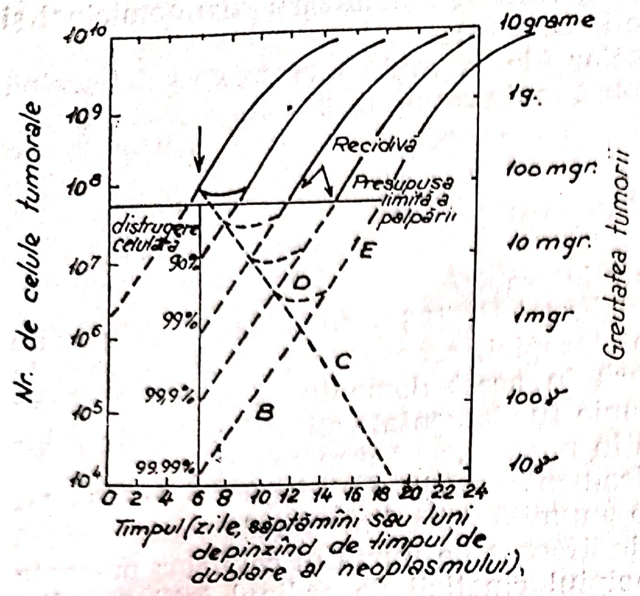


Fig. 3.18. — Reprezentarea grafică a reducerii tumorale fracționate, refacerea tumorală și masa tumorală în funcție de efectul citostaticului de lezare letală de 98%, 99%, 99,9% și 99,99% a unei populații celulare tumorale (De Vita, 1982).

existența celulelor dormante și a tumorilor protejate prin bariere farmacologice (așa-numitele „sanctuare"), caracteristici ce vor fi expuse în continuare.

• *Eterogenitatea populațiilor de celule tumorale.* Cinetica de ordinul întîi se aplică numai la populațiile celulare care sînt omogene sub aspect metabolic, al vascularizației, al ciclului celular, adică în circumstanțe în care citostaticele au în mod egal acces la toate celulele.

Modificările genetice, atît de importante pentru exprimarea, menținerea și evoluția fenotipului malign, sînt răspunzătoare de marea diversitate de subpopulații de celule tumorale observată în tumorile maligne. Acest fenomen, denumit *eterogenitatea populațiilor de celule tumorale,* are importante consecințe biologice și clinice (Nowell, 1976; Owens, 1982). Pe plan biologic, el presupune caracteristici metabolice diferite, diferențe în configurația antigenică, subpopulații cu grade diferite de chimiosensibilitate, cinetică celulară diferită, potențial de invazie și metastazare diferit. Pe plan clinic, el explică de ce bolnavi care au aparent același tip de tumoare, pot răspunde atît de diferit la chimioterapie (Skipper, 1984; Schnipper, 1986).

• *Fenomenul de chimiorezistență.* Noile tendințe în explicarea succeselor și eșecurilor chimioterapiei se bazează pe rezistența celulelor tumorale la medicamentele citostatice. Fără să se intre în amănunte în acest capitol trebuie arătat că în orice tumoare malignă, instabilitatea genetică de care s-a amintit anterior, inerentă oricărui proces neoplazic, va determina selecționarea unor subclone de celule, care dezvoltă rezistență spontană la unul sau mai multe citostatice. Numărul și fracțiunea de celule rezistente variază cu numărul inițial de celule tumorale. Experimental (Law, 1952) s-a demonstrat că atunci cînd animalele de experiență sînt inoculate cu un număr mic de celule și apoi tratate cu un citostatic eficient, va avea loc o liză rapidă a celulelor tumorale; o proporție mare de animale vor fi vindecate și doar la un număr mic va apărea recidiva. Rata redusă a recidivelor în acest caz este explicată de

Scanned with OKEN Scanner

apariţia rară a celulelor spontan rezistente. Dacă tumorile experimentale sînt lăsate să crească la dimensiuni mari înainte de instituirea tratamentului, rezultatele vor fi însă diferite: tratamentul citostatic va induce şi de data aceasta remisiuni, dar calitatea şi proporţia acestor remisiuni va fi alta. În unele cazuri remisiunea va fi completă, în altele parţială, iar la majoritatea lor nu va apărea remisiunea. Explicaţia constă în numărul mare de celule tumorale de la început rezistente, care au fost capabile să prolifereze în prezenţa citostaticului, permiţînd evoluţia tumorii sub tratament (Skipper, 1983).

Goldie şi Coldman (1979) au demonstrat că probabilitatea de vindecare a unei tumori maligne prin chimioterapie dispare rapid o dată cu apariţia unei singure linii celulare rezistente. Existenţa fracţiunii de celule rezistente ar permite, într-o primă etapă, obţinerea unui răspuns clinic complet, dar explică sursa apariţiei recidivei din celulele care nu au fost distruse de chimioterapie. Acelaşi fenomen motivează constatarea uneori a unei regresiuni lente a tumorii: aceasta sugerează că repopularea prin celule rezistente tinde să egaleze sau chiar să depăşească liza celulară (Curt, 1984, Zajicek, 1986). În general, atunci cînd o tumoare malignă a atins vîrsta şi dimensiunile care să permită constituirea metastazelor, numărul populaţiilor celulare rezistente la tratamentul citostatic este deja foarte mare (Fidler, 1978; Fidler şi Kripke, 1977), tumoarea fiind formată de fapt dintr-un amestec de populaţii celulare chimiosensibile şi chimiorezistente. Din aceste motive, recent s-a propus alternarea regimurilor de chimioterapie în aşa fel, încît să nu inducă rezistenţă încrucişată. Propunerea s-a bazat şi pe următoarele observaţii:

— o anumită combinaţie de citostatice poate eradica celulele tumorale sensibile şi fiecare din clonele individuale celulare rezistente, dar nu orice clonă care este dublu sau multirezistentă;

— o clonă multirezistentă creşte pe măsură ce fiecare clonă celulară rezistentă se dezvoltă;

— regimurile de chimioterapie utilizate trebuie să fie la fel de eficiente şi să nu dea rezistenţă încrucişată (Bonadonna, 1985).

Primul exemplu al unei astfel de noi strategii terapeutice l-a constituit alternanţa regimului MOPP (mecloretamină, vincristină, procarbazină, prednison) cu regimul ABVD (adriamicină, bleomicină, vincristină, decarbazină) în stadiile III şi IV de boală Hodgkin, care au crescut rata supravieţuirii cu 15—20% (Bonadonna, 1982). În tabelul 3.III se pot vedea rezultatele la 7 ani pentru 88 de bolnavi cu boală Hodgkin stadiul IV trataţi cu regimul MOPP faţă de MOPP alternativ cu ABVD (Bonadonna, 1985).

În studiile randomizate prospective regimul ABVD s-a dovedit cel puţin tot atît de eficient ca şi regimul MOPP, atunci cînd a fost utilizat fie izolat, fie în combinaţie cu radioterapia. Tratamentul încrucişat la bolnavi rezistenţi la fiecare din aceste combinaţii a dovedit absenţa rezistenţei încrucişate între cele două regimuri.

În limfoamele nonHodgkin au fost utilizate următoarele regimuri alternante:

— Pre-MACE (etoposid, ciclofosfamidă, doxorubicină, metotrexat cu leucovorin şi prednison) cu MOPP (Fisher, 1983).

TABELUL 3.III

Rezultatele la 7 ani pe 88 de bolnavi cu boală Hodgkin st. IV trataţi cu MOPP faţă de MOPP/ABVD

	MOPP* (%)	MOPP/ABVD** (%)	P
Remisiune completă (RC)	74,4	88,9	14
Fără semne de progresiune	35,1	68,1	001
Supravieţuire fără recădere	44,4	76,8	004
Supravieţuirea celor cu RC	73,2	90,3	038
Supravieţuirea globală	61,1	82,3	043

* MOPP = mecloretamină, vincristină, procarbazină, prednison = 43 cazuri
** ABVD = doxorubicină, bleomicină, vincristină, dacarbazină = 45 cazuri

— Pro-MACE alternativ cu Cyta-BOM (citozinarabinozid, bleomicină, vincristină şi metotrexat). Prin utilizarea lor se apreciază că cel puţin 50% din bolnavi cu boală avansată pot fi vindecaţi (Fisher, 1984). În tabelul 3.IV. se vede comparaţia între eficienţa regimurilor de chimioterapie utilizate în limfoamele nonHodgkiniene agresive difuze (Bonadonna, 1985).

TABELUL 3.IV

Comparaţie între regiunile de chimioterapie pentru limfoame non-Hodgkiniene agresive difuze

Regimul	Număr bolnavi	Remisiune completă (anatomo-patologic) (%)	Supravieţuiri pe termen lung (%)
MOPP—C—MOPP	24	41	37
BACOP	32	48	37
CHOP	112	58	30
CHOP	65	58	35
COMLA	42	55	48
ACOMLA	20	65	63
COP—BLAM	33	73	60
M—BACOD	101	72	59
ProMACE—MOPP	79	73	65
MACOP—B	61	84	75

Abrevieri:
MOPP = mecloretamină, vincristină, procarbazină, prednison
C—MOPP = ciclofosfamidă, vincristină, procarbazină, prednison
BACOP = bleomicină, doxorubicină, ciclofosfamidă, vincristină, prednison
CHOP = ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednison
COMLA = ciclofosfamidă, vincristină, metotrexat + leucovorin, citarabină
ACOMLA = COMLA + doxorubicin
COP—BLAM = ciclofosfamidă, vincristină, prednison, bleomicină, doxorubicină, procarbazină
M—BACOD = metotrexat, bleomicină, doxorubicină, ciclofosfamidă, vincristină, doxametazonă
Pro-MACE = etopozid (VP—16), ciclofosfamidă, doxorubicină, metotrexat + leucovorin prednison,
MACOP—B = metotrexat + leucovorin, doxorubicină, ciclofosfamidă, vincristină, prednison, bleomicină

CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT LYMPHOMAS
Din articolul Chimioterapia limfoamelor maligne, apărut în „Seminars in Oncology", vol. XII, nr. 4, suppl. 6, dec. 1985, pp. 1—14 de Gianni Bonnadonna.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea regimurilor de chimioterapie menționate anterior a avut ca punct de plecare ipoteza conform căreia *introducerea precoce a tuturor medicamentelor citostatice eficiente într-un protocol de tratament, va crește atît rata răspunsului, cît și durata acestuia.*

• *Prezența celulelor în fază de repaus mitotic* (G_0). Motivele pentru care celulele se găsesc în fază de repaus proliferativ (G_0) nu sînt cunoscute, dar se presupune că s-ar datora fie absenței sau blocării unor factori principali de creștere, fie prezenței unor celule care suferă un proces de diferențiere, însoțit de o încetare temporară a proliferării. În această fază, celulele tumorale sînt rezistente la majoritatea citostaticelor cunoscute. Teoretic, sensibilitatea la medicamentele citostatice s-ar putea restabili dacă s-ar găsi metode de a aduce celulele din faza de repaus (G_0) în ciclul celular (metode de recrutare) sau dacă s-ar descoperi *noi agenți citooxici activi asupra celulelor în* G_0. Legat de acest aspect, trebuie să menționăm că existența celulelor dormante (faza G_0) a fost considerată cauza majoră a insucceselor chimioterapiei adjuvante în diferite localizări ale bolii canceroase (exemplu cancerul de sîn), mai importantă chiar decît fenomenul de chimiorezistență (DeVita, 1983).

• *Volumul tumoral.* În tumorile de dimensiuni mari este împiedicată pătrunderea citostaticelor din cauza condițiilor de circulație sangvină deficitară. Este cunoscut faptul că în apropierea unui vas sangvin fracțiunea de creștere este de 100% (toate celulele se multiplică și sînt în ciclu celular), dar cu cît ne depărtăm de vas, procentul de multiplicare scade, iar la distanța de 100—150 microni există aproximativ 50% din celule în fracțiunea de creștere. Peste 180 microni începe zona de necroză. Din aceste motive, s-a considerat că există o distribuție mai bună a citostaticelor în metastaze decît în tumoarea primară, datorată volumului mai mic și unei mai bune microvascularizații (Tanneck și Steele, 1969).

Cu toate aspectele prezentate, în practica clinică volumul tumoral nu constituie totdeauna un factor de prognostic al răspunsului la tratament, așa cum s-a presupus pe baza datelor de cinetică celulară. Astfel, au fost obținute remisiuni complete (și chiar vindecări) la bolnavi cu tumori de dimensiuni mari, avansate loco-regional sau metastazate (exemplu stadiul IV de limfom histiocitar difuz, boala Hodgkin, leucemii acute, carcinoame testiculare, limfom Burkitt, coriocarcinom) (OMS, 1985).

• *Localizarea tumorii.* Rezistența temporară a unei tumori maligne la chimioterapie poate avea două explicații:

— incapacitatea citostaticului de a distruge celula canceroasă, din cauza modificărilor în caracteristicile de creștere ale tumorii, care îi reduc vulnerabilitatea;

— imposibilitatea citostaticului de a ajunge la celulele tumorale din cauza unor bariere care împiedică difuzarea lui la locul unde se află aceste celule, în așanumitele „sanctuare farmacologice". Existența acestora constituie o problemă reală a chimioterapiei. Ea a fost presupusă pe baza unor observații clinice, cum au fost cele din cazul leucemiei limfatice acute, unde majoritatea recidivelor apăreau din compartimentele inaccesibile sau mai puțin accesibile citostaticelor (sistemul nervos central). Exemplul clasic de astfel de tumori localizate în sanctuare îl constituie tumorile cerebrale sau metastazele cerebrale, relativ rezistente la majoritatea citostaticelor utilizate (Clarysse, 1976). Singurele citosta-

tice cunoscute în prezent care au capacitatea de a străbate bariera hemato-encefalică sînt nitrozoureele (BCNU, CCNU) și în mai mică măsură procarbazina (Natulan). Slack și Bross (1975) au demonstrat că răspunsul metastazelor la un tratament citostatic este diferit în funcție de localizarea lor. Astfel, este bine cunoscută variabilitatea răspunsului metastazelor cancerului de sîn (os, părți moi, SNC) la chimioterapie (Russell, 1978).

•

În momentul diagnosticului clinic majoritatea tumorilor au ajuns în stadiul final al istoriei lor naturale și au peste 30—40 de dublări celulare. Se crede că simptomatologia clinică apare cînd există de la 1—10 bilioane de celule (1 cm^3 conține aproximativ 1 bilion de celule) sau 10^9 celule; moartea poate să survină la 10^{12} celule.

Amintind cele expuse la principiul cineticii de ordinul întîi, înseamnă că inducerea remisiunii echivalează cu dispariția tuturor semnelor clinice de boală și presupune o reducere de 99% a masei de celule tumorale sau mai mare de 2 logaritmi. Aceasta va lăsa bolnavul cu un rezidiu tumoral destul de mare, care conține așa cum s-a arătat celule chimiorezistente sau localizate în sanctuare, care vor altera efectul de cinetică de ordinul întîi al citostaticelor, explicînd eșecul chimioterapiei, prin imposibilitatea eradicării ultimei celule neoplazice.

(b) Pe același model experimental, Skipper a confirmat observația lui Furth și Kahn (1937), conform căreia *o singură celulă clonogenică malignă poate să dea naștere prin multiplicarea unui număr de celule tumorale, care să determine moartea animalului gazdă.*

Din aceste motive, vindecarea unei tumori maligne necesită distrugerea tuturor celulelor tumorale. Reducerea populației de celule va determina doar prelungirea supraviețuirii, dar nu vindecarea. Durata supraviețuirii în acest caz este direct proporțională cu numărul celulelor tumorale distruse.

Principiul conform căruia supraviețuirea uneia sau a cîtorva celule tumorale (chimiorezistente, fie în faza G_0, fie situate în sanctuare farmacologice) constituie cauza de eșec a chimioterapiei, a stat la baza constituirii combinațiilor de citostatice sub forma regimurilor de *polichimioterapie* (Martin, 1957).

(c) Un alt principiu al chimioterapiei se bazează pe faptul că *sensibilitatea tumorilor maligne la citostatice și, în consecință, selecționarea citostaticelor pentru tratament depinde de caracteristicile de creștere ale țesutului tumoral.*

La început, creșterea tumorală este exponențială, timpul de dublare al tumorii este scurt și un mare număr de celule vor fi sensibile atît la citostaticele ciclo-, cît și la cele fazodependente. În consecință, citostaticele fazodependente (metotrexat,-6-mercaptopurină, 6-tioguanină, citozin-arabinozidă, procarbazina, vincristina, vinblastina, VM-26, VP-16) vor fi administrate în doze mari, o perioadă suficientă de timp pentru a obține o concentrație letală pentru toate celulele sensibile. Metotrexatul de exemplu, care acționează în faza S (sinteza ADN) a ciclului celular poate fi administrat în doze de 75 mg/m^2 la 8 ore, timp de două zile (cu acid folinic). În acest fel, toate celulele care intră în faza S a ciclului celular vor fi lezate.

Agenții ciclodependenți (ciclofosfamida, 5-fluorouracil, DTIC, BCNU, CCNU, Me-CCNU, streptozotocinul, melfalanul, tio-tepa, busulfanul, mitomicina C, actinomicina D, daunorubicina, adriamicina) *vor fi administrați în schimb intermitent*, în cele mai mari doze tolerate. Atît studiile experimentale, cît și cele clinice au confirmat valabilitatea acestui mod de administrare (Greenspan, 1982). Pe măsură ce populația de celule tumorale se mărește, rata de creștere încetinește. Faza aproape staționară în care se găsesc majoritatea tumorilor solide în momentul diagnosticului se caracterizează printr-un timp de dublare foarte lung și o sensibilitate redusă la acțiunea citostaticelor. Aceste tumori au un mare număr de celule în fază de repaus mitotic (G_0) care nu sînt afectate de majoritatea citostaticelor. Ele pot conține și celule care intră într-un G_1 foarte lung, timp în care nu intră nici în G_0, nici în faza S și care, la rîndul lor, nu vor fi influențate de citostaticele fazodependente (nu au timpul suficient să intre în faza S în perioada cît acționează citostaticul sau cît concentrația lui este optimă pentru a avea un efect terapeutic). Din aceste motive, teoretic, ar fi necesar un tratament mai îndelungat, cu citostatice care să afecteze atît celulele în ciclu, cît și celulele în G_0. Monochimioterapia va fi ineficientă și sînt necesare combinații de mai multe citostatice cu diferite mecanisme de acțiune, care să acționeze în diferite faze ale ciclului celular (de ex. G_1 și M). Un agent ciclodependent, cum este ciclofosfamida sau 5-fluorouracilul, poate fi combinat cu un agent fazodependent (metotrexat, vincristină, vinblastină), conform regimului CMF* sau CMFVP**, de exemplu. Răspunsul tumorii la tratament este în general mai slab comparativ cu cel obținut în faza exponențială de creștere. Reducerea masei tumorale prin diferite procedee terapeutice: rezecție chirurgicală, radioterapie sau chiar chimioterapie, va restabili ritmul exponențial de creștere caracteristic tumorilor de dimensiuni mici și în acest mod sensibilitatea la citostatice.

În concluzie, rezumînd cele expuse:

— cu cît timpul de dublare al unei tumori la începutul tratamentului este mai scurt, cu atît răspunsul la chimioterapie este mai bun.

— timpul de dublare al unei tumori crește cu creșterea masei tumorale, iar indicele de marcare (care măsoară masa de celule tumorale, marcate cu timidină tritiată, deci în — faza S a ciclului celular) scade;

— creșterea majorității tumorilor solide este de tip gomperzian;

— răspunsul la tratamentul citostatic este proporțional cu indicele de marcare cu timidină (numărul de celule care sintetizează ADN);

— citostaticele nonfazodependente sînt mai eficiente decît cele fazodependente în tumorile cu timp de dublare lung și indice de marcare cu timidină redus.

(d) *Acțiunea selectivă a medicamentelor citostatice pentru celulele tumorale față de celulele normale.* În aceeași perioadă cu Skipper, Bruce și col. (1966) au făcut cîteva observații importante privind selectivitatea agenților citotoxici. Spre surprinderea celor care se opuneau tratamentului citostatic din cauza toxicității considerată foarte ridicată, ei au reușit să demonstreze la rozătoare că de fapt citostaticele au un înalt grad de selectivitate. Asta înseamnă că ele distrug în exces celulele

* CMF = ciclofosfamidă, metotrexat, S-fluorouracil
** CMFVP = ciclofosfamidă, metotrexat, 5-fluorouracil, vincristiă, prednison.

canceroase, comparativ cu celulele normale ale gazdei, care au alte caracteristici de creștere (se află într-o mare proporție in fază de repaus G_0, cînd nu sînt afectate de citostatice).

Cu toate că celulele tumorale nu se divid mai rapid decît celulele normale, populația de celule tumorale are în general o fracție de creștere mai ridicată (Mendelson, 1960). Celulele hematopoietice vor fi distruse atît de agenții fazodependenți, cît și de cei ciclodependenți. S-a estimat însă că între 15 și 85% din celulele stem hematopoietice sînt în fază G_0 (Bruce, 1965). Acestea nu sînt sensibile la acțiunea citostaticelor, dar pentru a înlocui celulele hematopoietice lezate pot trece din faza G_0 în faza de proliferare, devenind sensibile la acțiunea citostaticelor. Din aceste motive, administrarea agenților citostatici în mod continuu în doze mici duce la diminuarea rezervelor medulare, pînă la aplazie medulară, în funcție de durata tratamentului. În contrast, tratamentul intermitent, cu doze mari, permite refacerea rezervelor medulare pînă la următoarea administrare.

În momentul în care au fost stabilite dozele individuale maximum tolerate pentru citostaticele care vor fi utilizate la un anumit bolnav, tratamentul se poate aplica lunar, în general o perioadă îndelungată de timp. Intervalul de timp dintre două cicluri de chimioterapie, necesar refacerii măduvei, rămîne aproximativ constant, cu excepția tratamentului cu citostatice, a căror administrare determină toxicitatea medulară cumulativă (nitrozoureele) (Moertel, 1973).

Celulele imunocompetente sînt și ele afectate temporar de citostatice (Al Sarray, 1970). Acțiunea principală a acestora se exercită în etapa transformării blastice și proliferării limfocitelor T și B. Imunosupresia, la rîndul ei, poate favoriza apariția și diseminarea unor infecții bacteriene, virale, micotice sau parazitare, poate facilita creșterea și diseminarea tumorală și apariția unui al doilea cancer. Și din acest punct de vedere *citostaticele administrate în mod continuu, în doze mici, au acțiune imunodepresivă mai periculoasă decît citostaticele administrate în doze mari, intermitent.*

(e) *Selectivitatea citostaticelor pentru diferite tipuri histologice de tumori maligne.* S-a observat că există o selectivitate a unor citostatice pentru anumite tipuri histologice de tumori maligne. În practica clinică însă nu există o metodă de a selecționa cel mai potrivit citostatic pentru un anumit tip de tumoare la un anumit bolnav. Pe de altă parte, chimioterapeutul nu poate avea certitudinea că citostaticul (și regimul) cunoscut ca fiind activ într-o anumită localizare va fi la fel de activ și în cazul dat, deoarece între tipuri de tumori aparent similare există diferențe mari histochimice, biochimice, metabolice, care explică în parte diferențele foarte mari de răspuns la același regim de chimioterapie. Se crede că această selectivitate tisulară se bazează pe o acumulare, bioactivare și toxicitate selectivă în țesuturile țintă. De exemplu, 5-fluorouracilul, care este mai eficient în tumorile tractului digestiv, are circuit enterohepatic și este fixat selectiv în mucoasa intestinală, spre deosebire de alți compuși. În mod similar s-a observat că streptozotecinul este singurul citostatic activ în cancerul pancreatic, că DTIC (dacarbazina) este mai activ în melanom, bleomicina în carcinoamele spinocelulare, adriamicina în sarcoa-

mele de părți moi etc. Dar, în unele cazuri reputația de specificitate pentru un anumit tip de tumoare ține mai mult de tradiție decît de realitate. De exemplu, melfalanul este citostaticul utilizat în mod obișnuit în tratamentul mielomului, deși citofosfamida s-a dovedit tot atît de activă. Multă vreme s-a crezut că metotrexatul este specific numai pentru leucemia acută limfatică, pînă cînd s-a dovedit că este la fel de eficient în unele tumori solide (corioepiteliomul și cancerul de sîn de exemplu).

În scopul aplicării unei chimioterapii mai eficiente, individualizate, au fost elaborate tehnici *in vitro* care încearcă să determine sensibilitatea celulelor tumorale la citostatice, așa cum se determină sensibilitatea la antibiotice prin antibiogramă (Favrer, 1983). Primele încercări de practicare a unei oncobiograme au fost decepționate din cauza dificultăților tehnice (Tannenberger, 1983; Salmon, 1984). De asemenea, nu există în prezent o metodă de punere în evidență a chimiosensibilității tumorale, similară celei pentru stabilirea hormonodependenței (dozarea receptorilor estrogeni și de progesteron în cancerul de sîn (Lippman, 1978) și dozarea receptorilor steroizi în leucemii și limfoame (Tubiana,

(B) *Principii de farmacologie ale chimioterapiei*

În general, toate citostaticele au două proprietăți comune:

1. afectează sinteza ADN, prin care pot împiedica multiplicarea celulară;
2. nu influențează (decît cu rare excepții) celulele în fază de repaus a ciclului celular.

Efectul terapeutic și toxic al acestor compuși depinde de concentrație (C) și timpul de expunere (T) atît ale țesuturilor tumorale, cît și ale țesuturilor normale, cu diviziune rapidă. Acești doi parametri pot fi în mare măsură astfel manevrați, încît produsul lor ($C \times T$) să fie în favoarea efectului terapeutic (să-l crească pe lîngă efecte toxice minime) (fig. 3.19).

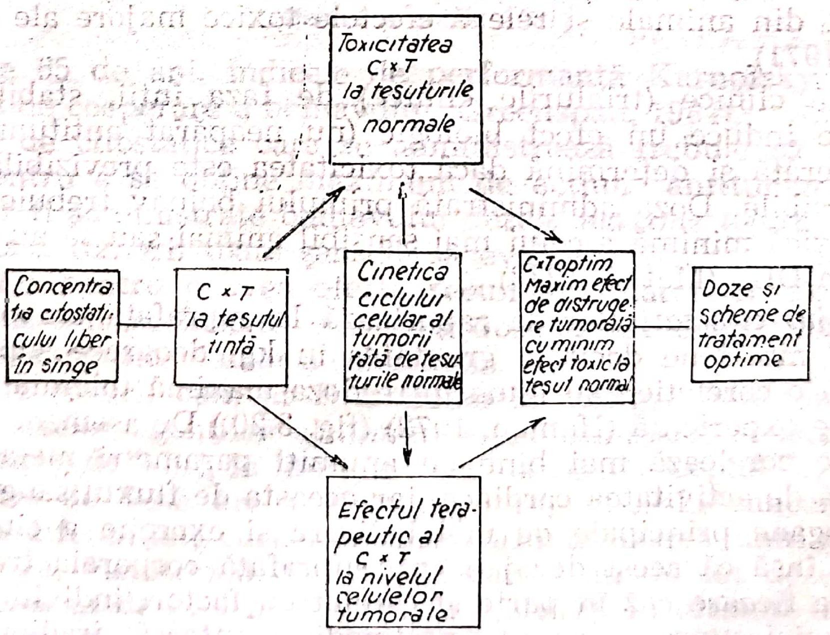


Fig. 3.19. — Interacțiunea citostatic-celulă. Concentrația plasmatică a citostaticului C și timpul de expunere a țintei T (De Vita, 1982).

Însă efectul terapeutic al unui citostatic va fi același numai pentru populațiile celulare cu caracteristici de creștere echivalente. Acest principiu explică selectivitatea netă a citostaticelor pentru celulele tumorale în comparație cu celulele normale ale gazdei: celulele tumorale au o fracție de creștere mai mare, pe cînd celulele normale se află într-o mare proporție în fază de repaus (G_0), cînd sînt puțin sau de loc afectate de prezența citostaticului.

(a) *Modul de administrare a citostaticelor*

Citostaticele pot fi administrate fie pe cale generală, fie sub formă de tratament local sau loco-regional. Tratamentul pe cale generală este cel mai des utilizat, citostaticele administrîndu-se fie per oral, fie parenteral în injecții sau perfuzii intravenoase. Tratamentul local este frecvent utilizat în colecțiile pleurale și peritoneale maligne și constă în instilarea citostaticului (girostan, levofalan, adriamicină, 5-flurorouracil etc.) după o prealabilă evacuare a colecției. Utilizarea citostaticelor sub formă de unguente locale sau injectate direct în tumoare este mai rară.

Tratamentul loco-regional urmărește obținerea unor concentrații maxime de citostatice în tumoare cu protejarea restului organismului. El se aplică prin administrarea intraarterială a citostaticului cu un cateter introdus în artera care irigă regiunea tumorală. Citostaticele pot fi administrate fie intermitent, fie continuu timp de ore sau zile. Acest tip de tratament a fost aplicat cu rezultate bune în cancerul de sîn, sarcoamele extremităților, tumorile capului și gîtului, tumorile hepatice.

(b) *Relația doză-efect terapeutic-toxicitate*

Înainte de a fi utilizate în clinică, citostaticele sînt testate pe animale de experiență pentru a stabili doza la care se obține un efect oncostatic și toxic, spectrul de acțiune antitumoral, modalitatea optimă de administrare. Studiile de toxicologie și toleranță stabilesc doza letală 50 (DL_{50}), doza care omoară 50% din animale și doza letală 10 (DL_{10}), care omoară 10% din animale și relevă efectele toxice majore ale citostaticului (Dixon, 1971).

Testările clinice (trialurile clinice) de faza întîi, stabilesc la om dozajul care induce un efect biologic (nu neapărat antitumoral), doza maximă tolerată și determină dacă toxicitatea este previzibilă, tratabilă și/sau reversibilă. Doza administrată primului bolnav trebuie să fie 1/3 din doxa toxică minimă a celui mai sensibil animal sau să nu depășească o zecime din DL_{10} (Mathé, 1973).

• *Dozajul citostaticelor* se raportează la suprafața corporală exprimată în m^2 mai bine decît la greutatea în kg, deoarece suprafața corporală oferă o corelație mai bună între doza maximă tolerată la om și la animalele de experiență (Homan, 1972) (fig. 3.20.) De asemenea, suprafața corporală se corelează mai bine cu anumiți parametri metabolici (este strîns legată de activitatea cardiacă, iar aceasta de fluxul sangvin hepatic și renal, organe principale de metabolizare și excreție a citostaticelor). Menționăm însă că acest dozaj pe m^2 suprafață corporală trebuie apreciat critic la fiecare caz în parte și corelat cu factori individuali de risc, cum sînt: mielosupresia recentă postmedicamentoasă, iradierea extinsă, metastazele hepatice și osoase multiple, vărsăturile, diareea, hipoproteinemia, cașexia, tratamentele îndelungate cu antibiotice sau diuretice,

Scanned with OKEN Scanner

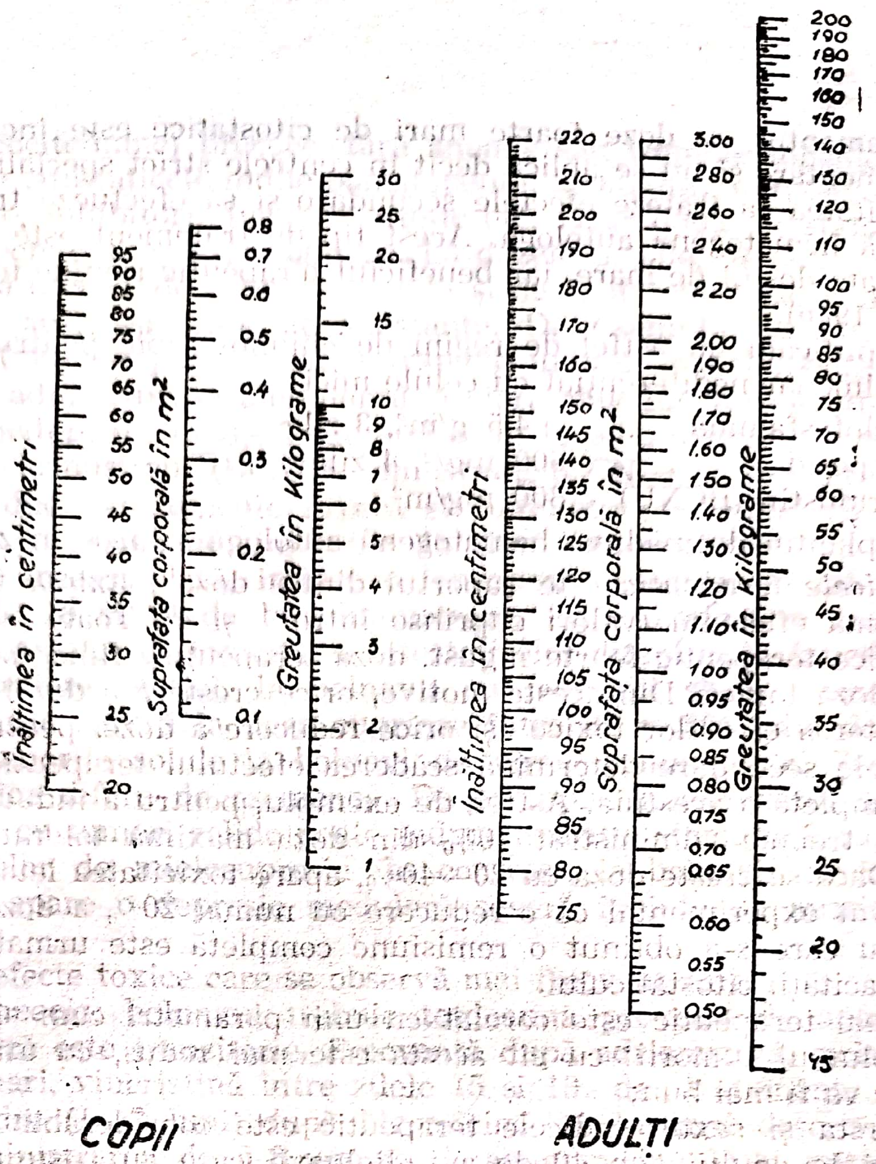


Fig. 3.20. — **Calcularea suprafeței corporale în m².** (Bereta și colab. 1981)

vîrsta peste 65 de ani, indicele de performanță Karnofsky sau Zubrod redus, lipsa de cooperare a bolnavului (Greenspan, 1984).

Dozele de citostatice care se administrează trebuie să fie suficient de mari pentru a se obține maximum de acțiune antitumorală. Cu alte cuvinte, vor fi administrate bolnavului *dozele maxime tolerate* și nu doze mici care lasă tumorii toate șansele să evolueze. Nu este permisă reducerea dozelor pentru a avea efecte secundare mai mici. Dacă un citostatic s-a dovedit ineficient, creșterea dozelor nu determină o creștere a efectului terapeutic, ci doar a celui toxic.

În unele cazuri, cum ar fi limfoamele maligne, s-a constatat că o creștere a dozelor agenților alchilanți (ciclofosfamidă) și antimetaboliților (metotrexat) de 2 ori, în limitele unei toxicități acceptabile, este urmată de o creștere de 3—5 ori a efectului terapeutic. În cancerul bronhopulmonar nediferențiat, cu celule mici, prin utilizarea unui regim CMC (ciclofosfamidă, metotrexat, CCNU) în care s-au dublat dozele, rata de răspuns a crescut de la 0 la 30% (Cullen, 1977). În ultimul timp, pentru creșterea distrucției celulare s-a încercat administrarea unui citostatic în doze foarte mari, cum ar fi de exemplu metotrexatul, urmat de un antidot care să diminue toxicitatea sistemică (leucovorinul). În general

însă, tratamentul cu doze foarte mari de citostatice este încă în curs de experimentare și nu se aplică decît în centrele strict specializate, care au posibilitatea să trateze efectele secundare și să efectueze transplante de măduvă hematogenă autologă. Acest tip de tratament este însoțit de o mortalitate destul de mare, iar beneficiul terapeutic rămîne încă incert, (Souhami, 1986).

Exemplificăm un astfel de regim de chimioterapie pentru cancerul bronho-pulmonar nediferențiat cu celule mici:

— ciclofosfamidă 4,5 g/m², 3 zile
— etoposid 600 mg/², 4 zile
— carmustin (BCNU) 300 mg/m².

Transplantul de măduvă hematogenă autologă se face în ziua a 6-a.

• *Indicele terapeutic* este raportul dintre doza maximă tolerată și doza minimă eficientă (valori cuprinse între 1 și 4). Toate citostaticele au un indice terapeutic foarte îngust, doza terapeutică fiind foarte apropiată de doza toxică. Din aceste motive, orice creștere a dozei va determina creșterea efectelor toxice și orice reducere a dozei pentru a diminua efectele secundare determină scăderea efectului terapeutic sau dispariția completă a acestuia. Astfel, de exemplu, pentru a induce un efect terapeutic trebuie administrat 70% din doza maximă tolerată de vincristină. Dacă se crește doza cu 20—40%, apare toxicitatea letală. Invers, s-a observat experimental că o reducere cu numai 20% a dozei de vincristină cu care s-a obținut o remisiune completă este urmată de scăderea eficacității citostaticului.

Indicele terapeutic este corelat cu unii parametri cum sînt:

— volumul tumorii: cu cît acesta este mai redus, cu atît indicele terapeutic va fi mai bun;

— vîrsta și sexul: indicele terapeutic este considerabil mai mare la copii și la adulții sub 40 de ani. Bolnavii care au peste 65 de ani sînt foarte sensibili la toxicitatea citostaticelor și este necesară o reducere cu aproximativ 40—50% în detrimentul eficienței terapeutice. Se pare că la adulți, toleranța la tratamentul citostatic depinde foarte mult și de sensibilitatea tisulară individuală a țesuturilor bolnavului și nu numai de suprafața corporală și greutate.

La ora actuală utilizarea androgenilor, a corticosteroizilor, a sărurilor de litiu a crescut toleranța la citostatice, fără să amelioreze însă semnificativ indicele terapeutic. Există metode care pot modula sau preveni toxicitatea acestor produși, cum sînt: administrarea corticosteroizilor pentru fibroza pulmonară indusă de bleomicină, a leucovorinului pentru toxicitatea indusă de metotrexat, a piridoxinei pentru neurotoxicitatea indusă de hexametilmelanină, hidratarea corectă pentru leziunile tubulare renale induse de cisplatin, limitarea dozei totale cumulative pentru cardiotoxicitatea dată de adriamicină și, în fine, utilizarea unor derivați mai puțin toxici ai adriamicinei (farmacorubicina, idarubicina) sau cisplatinului (carboplatin), care permit creșterea dozelor și ameliorarea indicelui terapeutic.

Principalul efect toxic limitant al dozei de citostatice administrate rămîne însă toxicitatea medulară. Un anumit grad de mielosupresie este considerat necesar, deoarece pentru majoritatea agenților utilizați dozajul eficient terapeutic este indicat de o leucopenie selectivă minimă (sub

3 500 leucocite/mmc) precoce, fără anemie sau trombocitopenie. La doze mari toate citostaticele induc pancitopenie: alchilanții, antimetaboliții, antraciclinele, inhibitorii fusului mitotic etc. Doar două citostatice fac excepție: bleomicina și asparaginaza. La dozele uzuale, mielotoxicitatea variază de la o clasă de compuși la alta și de la un citostatic la altul, chiar în cadrul aceleiași clase de substanțe. De exemplu azotiperita, agent alchilant (mutagen) cu acțiune rapidă, induce pancitopenie în 7—10 zile de la administrare; melfalanul și clorambucilul, tot agenți alchilanți, induc pancitopenie în 3—6 săptămîni de la administrare: nitrozoureele, cum sînt carmustinul (BCNU), lomustinul (CCNU), și semustinul (metil-CCNU) induc pancitopenie severă și cumulativă începînd cu 6—8 săptămîni de la prima administrare, în timp ce ciclofosfamida (endoxan), agent din aceeași clasă, induce o leucopenie considerată relativ ușoară între zilele 10 și 14 de la administrare, fără să afecteze trombocitele.

S-a constatat că toxicitatea citostaticelor diferă și în funcție de tipul tumorii tratate. Astfel, la bolnavii cu leucemii și limfoame apare o mielosupresie severă la doze cuprinse între 30 și 50% din dozele utilizate în tumorile solide la bolnavi de vîrste comparabile. Secvența acțiunii toxice diferă de asemenea. De exemplu metotrexatul administrat la bolnavi cu tumori solide poate induce apariția stomatitei, rapid, înaintea semnelor de mielosupresie. În contrast, la bolnavii cu leucemii și limfoame apare o depresie medulară severă înainte de apariția stomatitei.

Alte efecte toxice care se observă mai frecvent sînt:

— *alopecia:* bolnavul trebuie totdeauna prevenit de apariția ei și de faptul că este tranzitorie. Frecventă după adriamicină, ciclofosfamidă în doze mari, vincristină între zilele 15 și 18 de tratament, poate să apară tardiv (1—3 luni) după bleomicină, și s-a mai descris uneori și după administrarea de 5-fluorouracil, actinomicină D și mitomicină C. Nu există un tratament preventiv eficace;

— *grețurile* și *vărsăturile* sînt frecvente și variază în intensitate de la un bolnav la altul. Cele mai toxice din acest punct de vedere sînt caryolizina, ciclofosfamida, nitrozoureele, natulanul, cisplatinul, adriblastina și deticenul. La bolnavii spitalizați în cursul perfuziilor cu cisplatin ciclofosfamidă și adriamicină, se pot administra neuroleptice pe cale intravenoasă. Administrarea de torecan sau metoclopramid injectabil în aceste cazuri este departe de a fi totdeauna eficientă;

— un alt accident destul de frecvent întîlnit este *ileusul paralitic* la vincristină, care apare tardiv la 10 zile după administrare, mai ales la vîrstnici. Tabloul clinic poate să aibă aspectul unei urgențe chirurgicale atunci cînd se asociază cu febră și vărsături. Această complicație trebuie cunoscută deoarece ileusul este tranzitor, cedează rapid după administrare de miostin, iar intervenția chirurgicală este desigur contraindicată;

— *toxicitatea cardiacă* după adriamicină se instalează lent (și mai rar acut) și se manifestă după doze totale cumulative peste 500 mg/m^2. Prevenirea cardiotoxicității este dificilă: adriamicina este contraindicată la bolnavii care au o cardiopatie preexistentă, iar înainte de fiecare perfuzie este necesară stabilirea existenței dispneii, a unei tahicardii și efectuarea unei electrocardiograme;

— *cistita hemoragică* apare după tratamentul cu ciclofosfamidă pînă la 3 săptămîni după administrare și se tratează prin hidratare, analgezice și la nevoie antiseptice urinare;

— alterarea probelor funcționale hepatice s-a observat după administrarea unor citostatice ca 6-mercaptopurina sau metotrexatul;

— funcția pulmonară trebuie supravegheată după tratamentul cu bleomicină, care induce fibroză pulmonară în doză totală de peste 350 mg/m².

Datorită acestor efecte toxice, Greenspan apreciază că în general trebuie multă experiență clinică pentru aplicarea unui tratament cu citostatice în condiții de securitate pentru bolnav, și că numai internistul chimioterapeut și nu chirurgul sau radioterapeutul pot aprecia corect raportul risc-beneficiu al unui astfel de tratament.

(c) *Momentul optim și ritmul de administrare a citostaticelor*

S-a demonstrat pe tumori experimentale că fiecare agent citostatic are un moment optim de acțiune. Astfel, Greenspan (1959) a demonstrat că antifolanții și derivații de podofilină își pierdeau acțiunea de inhibiție tumorală dacă erau administrați 1—2 zile mai tîrziu sau mai devreme la animalele de experiență cu leucemie transplantabilă I-1210. Pe modelul de carcinom pulmonar Lewis s-a observat (Karrer, 1967) că o întîrziere de numai 2 zile în administrarea ciclofosfamidei împiedică obținerea remisiunii.

Majoritatea clinicienilor acordă foarte puțină importanță momentului din zi în care se face administrarea citostaticului. Numeroase date experimentale sugerează că efectul terapeutic poate fi crescut și toxicitatea diminuată dacă medicamentele sînt administrate în anumite momente ale zilei. S-a demonstrat experimental că o doză dintr-un anumit citostatic care este „sigură" la un moment dat, poate fi letală dacă este administrată în alt moment al zilei. Studiile clinice au confirmat că farmacocinetica unor citostatice (doxorubicină, cisplatin) este dependentă de ritmul circadian. Principiile de cronobiologie ale chimioterapiei anticanceroase sînt încă în curs de elucidare (Hrushesky, 1984).

În practica clinică curentă, marea varietate a tumorilor umane și particularităților gazdei face imposibil la ora actuală să se stabilească momentul cu adevărat optim pentru administrarea citostaticelor la fiecare bolnav în parte. *În principiu însă tratamentul trebuie început cît mai devreme, atunci cînd conform principiilor de biologie celulară, populația de celule tumorale este mică, fracțiunea de creștere este mare și probabilitatea existenței liniilor celulare rezistente „de novo" este redusă.* Acest concept a stat la baza instituirii chimioterapiei adjuvante, imediat postoperator (Martin, 1962—1964). În prezent s-a dovedit, în cancerul de sîn de ex., că momentul efectuării chimioterapiei adjuvante în raport cu tratamentul chirurgical este esențial pentru prelungirea intervalului liber de boală și supraviețuirii, iar pentru unii autori chiar mai important decît dozele de citostatice administrate (Nissenmeyer, 1978, 1982).

Momentul întreruperii tratamentului citostatic a rămas de asemenea controversat; respectarea intervalului de timp dintre două cicluri (care trebuie să fie cît mai scurt) este de asemenea importantă. Prelungirea intervalului dintre două cicluri de chimioterapie pentru o așa-zisă mai bună refacere a măduvei permite în același timp refacerea tumorii. În cazul leucemiei mieloide, de exemplu, o creștere a intervalului dintre

ciclurile de chimioterapie cu mai mult de 2 săptămîni a fost urmată de o reducere a ratei de remisiune completă de la 53% la 25%.

Trialurile actuale de chimioterapie își propun următoarele obiective: să realizeze administrarea unor doze mari de citostatice fără să crească toxicitatea și mortalitatea date de tratament; să crească expunerea continuă a tumorilor la citostatice prin utilizarea agenților care nu dau rezistență încrucișată; să reducă durata tratamentului cît mai mult, evitînd astfel atît toxicitatea inutilă, cît și costul ridicat al acestuia.

C. *Principii de polichimioterapie*

După primele încercări de chimioterapie s-a constatat că administrarea unui singur citostatic nu dă totdeauna rezultatele scontate, ceea ce a impus asocierea citostaticelor în combinații de polichimioterapie. Experimental (Skipper, 1951) s-a observat că asocierea unui inhibitor al fusului mitotic, unui antimetabolit și alchilant realizează un efect terapeutic superior oricăruia din cele 3 tipuri citostatice administrate izolat, fără o toxicitate suplimentară deosebită. Primele rezultate clinice favorabile au fost comunicate de Lee și col. (1960) cu clorambucil, metotrexat și actinomicină-D în coriocarcinomul testicular. La ora actuală, prin asemenea asocieri de citostatice s-au obținut remisiuni îndelungate în majoritatea localizărilor, cum ar fi: cancerul testicular, sarcoamele de părți moi, cancerul de sîn, boala Hodgkin (De Vita, 1980), limfoame non-Hodgkin (Murphy, 1980); s-a obținut creșterea supraviețuirii libere de boală la 3 și 4 ani, la 15% la bolnavele cu cancer ovarian stadiul III/A sau B, emisiuni secundare și terțiare în boala Hodgkin, limfoame non-Hodgkin, cancerul de sîn, ovar și testicul. Exceptînd limfomul Burkitt și boala trofoblastică gestațională (corioepiteliom), în care monochimioterapia a obținut rezultate deosebite, în practica clinică se utilizează în prezent exclusiv combinațiile de citostatice, în diferite secvențe terapeutice atît pentru tratamentul tumorilor avansate, cît și ca tratament adjuvant. Avantajele polichimioterapiei sînt: 1. maximum de distrugere tumorală, în limita unei toxicități acceptabile pentru gazdă; 2. acoperirea mai largă a liniilor celulare rezistente *de novo;* 3. prevenirea dezvoltării unor noi linii celulare rezistente.

Selecția citostaticelor în combinațiile de polichimioterapie a fost făcută conform cîtorva criterii.

• Fiecare din citostaticele utilizate într-o combinație de polichimioterapie trebuie să aibă un *efect citostatic individual,* demonstrat asupra unei anumite tumori.

• Citostaticele să fie *diferite sub aspectul mecanismului molecular și celular de acțiune,* pentru a crește fracțiunea de celule distruse. Agenții din aceeași clasă, apropiați ca structură și modalitate de acțiune, cum ar fi de exemplu clorambucilul și melfalanul (agenți alchilanți), nu aduc nici un beneficiu terapeutic, chiar dacă sînt administrați în doze maxime, determinînd doar un surplus de toxicitate. Dacă se utilizează doi antimetaboliți, cum sînt metotrexatul și 5-fluorouracilul, care acționează în aceeași fază a ciclului celular (faza S), se poate obține însă un efect sinergic dacă sînt administrați secvențial: metotrexatul să preceadă cu 2—12 ore administrarea 5-fluorouracilului (Browman, 1984) sau, un alt exemplu, în combinația metotrexat-citozin-arabinozidă, metotrexatul să preceadă administrarea celuilalt citostatic.

Scanned with OKEN Scanner

• Combinațiile de citostatice trebuie astfel alcătuite, încît *toxicitățile citostaticelor să nu se suprapună și* întreaga combinație în ansamblu să fie tolerabilă sub acest aspect. De exemplu, se poate asocia cu antimetabolit care are toxicitate maximă după 4—7 zile de la administrare, cu un agent alchilant a cărui toxicitate apare după ziua a 10-a — 14-a. Administrați concomitent, toxicitățile lor nu se suprapun, permițînd refacerea țesuturilor normale ale gazdei. Există însă *o limită pînă la care se poate crește numărul de citostatice într-o combinație,* limită peste care asocierea nu crește eficiența terapeutică, iar toxicitatea face combinația inutilizabilă.

• *Dozele* de citostatice utilizate într-o combinație de polichimioterapie *nu trebuie să fie mai mici de 20—30% din doza optimă,* atunci cînd sînt administrate izolat. Atunci cînd se utilizează doi sau mai mulți agenți alchilanți, cum ar fi nitrozoureele (BCNU, CCNU) cu ciclofosfamida sau melfalanul, dozele trebuie reduse cu aproximativ 30—40%. S-a stabilit că o reducere cu mai mult de 50% din dozajul oricărui citostatic din oricare combinație, duce la dispariția efectului terapeutic scontat.

• Spre deosebire de monochimioterapia continuă, regimurile de *polichimioterapie agresivă intermitente,* administrate la un interval de timp de aproximativ 21—28 zile, permit refacerea măduvei hematoformatoare și sistemului imunocompetent.

• *Eficiența* unor noi combinații de citostatice *trebuie totdeauna raportată la rezultatele obținute cu monochimioterapia* cu același agent sau cu alte combinații de chimioterapie.

În încheiere, iată cîteva exemple de combinații sinergice: Combinațiile agenților intercalanți (adriamicina) cu agenții alchilanți sînt eficiente pentru că repararea ADN alterat prin procesul de alchilare poate fi împiedicată de compusul (ADN) legat de ADN. Agenții care inhibă sinteza ADN pot fi combinați cu agenți care provoacă rupturi ale ADN existent. Alți compuși care se potențează ar fi agenții alchilanți (ciclofosfamida) cu compuși care inhibă repararea ADN (nitrozoureele). Menționăm și un exemplu de antagonism: s-a demonstrat că asocierea metotrexat — L-asparaginază este o combinație mai puțin eficientă decît metotrexatul singur, deoarece metotrexatul este inactiv în celulele cu deficit de asparagină (Clarysse, 1976).

D. *Principiile chimioterapiei loco-regionale*

Tratamentul loco-regional cu citostatice se bazează pe relația doză-răspuns, permițînd obținerea unor concentrații de citostatic în tumoare, care nu s-ar putea obține prin administrarea pe cale sistemică. Există două categorii de chimioterapie regională: chimioterapia intraarterială și chimioterapia „celui de al treilea spațiu": cerebro-spinal, peritoneal, pleural, pericardic (Ensminger, 1984). Vor fi expuse în continuare principiile chimioterapiei intrapleurale și intraperitoneale, care este cel mai larg utilizată în practica clinică.

În mod schematic, organismul unui bolnav cu o tumoare malignă localizată intracavitar a fost divizat în două compartimente: compartimentul care conține tumoarea și restul organismului. Citostaticele admi-

nistrate intracavitar vor difuza parțial și în circulația sistemică. Concentrația lor intracavitară depinde de: volumul cavității, suprafața disponibilă pentru difuziune, permeabilitatea acestei suprafețe și diferența dintre concentrația atinsă intracavitar și în plasmă.

Exceptînd tumorile chimiorezistente, efectul unui citostatic va fi proporțional cu concentrația atinsă și durata expunerii. În ceea ce privește chimioterapia loco-regională, s-a ajuns la următoarele concluzii:

a. Cu cît un citostatic difuzează mai greu din cavitatea în care a fost administrat (clearance cavitar scăzut), cu atît concentrația acestuia va fi mai mare. Unele citostatice însă au o difuzibilitate destul de mare în circulația sangvină, ajungînd la concentrații aproape echivalente unei administrări sistemice. Deoarece acest proces este în funcție de timp, există procedeul administrării intermitente pe cateter *à demeure* intracavitar și reabsorbția surplusului de citostatic înainte ca acesta să fi difuzat într-o concentrație notabilă în circulația sistemică.

b. Citostaticele administrate intracavitar, care sînt metabolizate înainte de a ajunge în circulația sistemică, oferă cele mai mari avantaje farmacocinetice. De exemplu, în cazul chimioterapiei intraperitoneale, majoritatea agenților sînt îndepărtați pe calea circulației portale. Metabolizarea citostaticului într-o formă inactivă în ficat va avea consecințe majore prin reducerea cantității de citostatic activ care ajunge în circulația sistemică.

c. Un alt principiu stabilește importanța difuziunii uniforme a citostaticului într-o cavitate. Distribuția intrapleurală a citostaticelor, exceptînd bolnavii care au avut toracocenteze multiple, este uniformă. În schimb, intraperitoneal se formează frecvent aderențe extinse din cauza exsudatului ascitic bogat în fibrină sau a intervențiilor chirurgicale anterioare. Din aceste motive s-a preconizat administrarea citostaticelor în volume mari de lichid, care să permită distribuția lor uniformă și să evite pericolul atingerii unor concentrații mari într-un volum mic (necroza anselor intestinale).

d. S-a pus problema dacă ținînd seama de capacitatea slabă de difuziune a citostaticelor în țesuturi vor fi atinse totuși concentrații mai mari decît dacă ar fi administrate intravenos. S-a dovedit că pentru unele citostatice, cum este cisplatinul, metotrexatul, 5-fluorouracilul, citozin-arabinozida și melfalanul doza intracavitară poate fi crescută la valori echivalente dozei maxime care ar putea fi administrată intravenos, cu efecte terapeutice corespunzătoare. Excepție face dexorubicina (adriamicina) care determină peritonită chimică la doze mai mici decît doza maximă administrată sistemic.

În concluzie, pentru majoritatea agenților citostatici, exceptînd adriamicina, administrarea intracavitară în cele mai mari doze tolerate va determina creșterea efectului terapeutic.

e. Unii agenți citostatici acționează prin efectul lor antitumoral, dar alții acționează doar prin efectul sclerozant local (ciclofosfamida). S-a dovedit că bleomicina oferă avantaje farmacocinetice deosebite pentru administrarea intracavitară, deoarece absorbția sistemică din cavitatea peritoneală este de numai 45% din doza administrată și, fiind un agent nonmielosupresiv, poate fi utilizat în combinații de polichimioterapie intracavitară. Metotrexatul poate fi administrat atît intrapleural, cît și intra-

peritoneal, în doze mari, asociat cu leucovorin, fără efecte secundare semnificative. 5-fluorouracilul, unul din citostaticele cele mai utilizate în chimioterapia intraarterială, poate fi administrat și intraperitoneal. Unii autori sînt de părere că este probabil să se realizeze aceeași concentrație în ficat via circulația portală, ca și după administrarea intraarterială. Doxorubicina (adriamicina) administrată intraperitoneal a determinat remisiuni obiective importante în cancerul ovarian. De asemnea, s-a dovedit eficientă și în administrarea intrapleurală. Dozele utilizate sînt însă limitate de aderențele extinse care apar după administrarea ei intraperitoneală sau intrapleurală. Cisplatinul a fost administrat în doze mari, asociat cu tiosulfat de sodiu ca protector pentru nefrotoxicitate. Cisplatinul s-a dovedit eficient atît intraperitoneal, cît și intrapleural, cu rezultate deosebite în mezotelioame (rată de răspuns peste 50%). Citozin-arabinozida a fost considerată citostaticul ideal pentru administrarea intracavitară, din două motive: s-a observat că celulele tumorale rezistente la concentrațiile obținute prin administrarea intravenoasă, pot deveni sensibile la concentrațiile mari care sînt atinse prin administrarea intracavitară. În al doilea rînd, acest citostatic este rapid inactivat prin dezaminare în ficat, cu consecințe sistemice minime. A fost considerat prototipul de agent fazodependent. Astfel, în timp ce administrarea în bolus are un efect terapeutic minim, administrarea în perfuzie continuă a unor doze mici, timp de 5—7 zile, va permite o distrugere masivă a celulelor tumorale sensibile (leucemie acută). Administrarea intracavitară și în particular intraperitoneală se poate aplica intermitent sau continuu timp de o lună sau mai mult, cu consecințe sistemice minime. Alți agenți care pot fi utilizați intracavitar sînt mitomicina C și melfalanul.

Se poate face și o polichimioterapie intracavitară. Astfel, s-au obținut rezultate remarcabile cu combinația cisplatin, citozin-arabinozidă și doxorubicină atît în revărsatele maligne pleurale, cît și intraperitoneale.

În prezent nu există un studiu clinic care să fi evaluat rezultatele administrării intrapericardice de citostatice.

O altă cale de administrare loco-regională este calea intrarahidiană, care are scopul să treacă citostaticele dincolo de bariera hemato-encefalică, ce nu este depășită în mod spontan decît de BCNU și CCNU. Depășirea barierei hemato-encefalice este de un interes deosebit în tratamentul meningitei carcinomatoase din leucemia acută limfoblastică la copii. Administrarea citostaticelor se face în mod obișnuit prin puncție lombară, cele mai utilizate fiind: metotrexatul, citozin-arabinozida și tio-tepa. Obiecția care s-a dus acestui mod de administrare este obținerea unei concentrații intraventriculare considerabil mai redusă decît cea din regiunea lombară. Din aceste motive se preconizează în prezent administrarea intraventriculară a citostaticelor.

f. *Chimioterapia intraarterială.* Ne vom referi în principal la chimioterapia intraarterială hepatică, pentru tumorile sau metastazele hepatice, cale mai frecvent utilizată, deși acest tip de tratament a fost aplicat și în alte localizări: tumorile de cap și gît, sarcoamele de extremități și cancerul de sîn. Principiul care stă la bază este următorul: deoarece 95% din aportul sangvin al tumorii primare sau metastazelor hepatice are loc pe calea arterei hepatice, prin administrarea intraarterială a citostaticelor se va obține o concentrație maximă a lor în tumoare. Acest tip de trata-

ment continuă să fie totuși în mare măsură experimental. S-au pus cîteva probleme: capacitatea de a menține o concentrație crescută în tumoare depinde de fluxul sangvin. În cazul arterei hepatice acesta este rapid, iar citostaticul administrat va fi eliminat rapid din circulație. În afară de aceasta, circulația sistemică va fi expusă unei concentrații mai mari de citostatic decît s-ar administra sistemic. Pe de altă parte, o parte din citostatice sînt metabolizate în ficat, ceea ce ar reduce toxicitatea sistemică. S-au propus mai multe tehnici pentru a micșora viteza fluxului sangvin prin artera hepatică în timpul administrării de citostatice, cum ar fi: ligatura chirurgicală a arterei hepatice, administrarea unor substanțe vasoactive etc.

Un alt aspect important al tratamentului loco-regional îl constituie modalitatea de administrare a citostaticelor și, în sfîrșit, costul ridicat al acestui tip de tratament. Se apreciază că beneficiul terapeutic este foarte mic în raport cu costul unui asemenea tratament; în plus, rezultatele terapeutice în cancerul de colon, stomac, pancreas, care dau cel mai frecvent metastaze hepatice și în tumorile hepatice primare sînt destul de limitate. Pentru cancerul de colon metastazat în ficat s-au raportat rate de răspuns de pînă la 80%, dar majoritatea autorilor comunică rate de răspuns între 50 și 60%. Deși acestea sînt cu mult mai mari decît cele ale bolnavilor cu chimioterapie sistemică (10—20%), supraviețuirea rămîne aproximativ aceeași: 7—12 luni. În melanoamele extremităților cel mai frecvent s-a utilizat melfalanul, dar beneficiul terapeutic nu a fost semnificativ. În osteosarcom s-a obținut o prelungire a intervalului liber de boală, iar în tumorile capului și gîtului, cu metotrexat administrat intraarterial au fost obținute rate de răspuns de peste 50%, dar fără prelungirea supraviețuirii.

3.3. Noțiuni privind aplicarea practică a tratamentului citostatic

I. CHIRICUȚĂ și DORIS BUCUR

3.3.1. Diagnosticul anatomopatologic — 144
3.3.2. Stadializarea bolii — 144
3.3.3. Ritmul de creștere a tumorii — 144
3.3.4. Evaluarea funcției organelor vitale — 144
3.3.5. Aprecierea stării bolnavului purtător de tumoare
3.3.6. Tratamentele făcute anterior — 146
3.3.7. Parametrii răspunsului la tratament — 146
3.3.8. Condiția psihologică a bolnavului — 146
3.3.9. Scopul tratamentului — 147
3.3.10. Alegerea protocolului terapeutic — 147
3.3.11. Condiții de administrare a citostaticelor — 147
3.3.12. Evaluarea răspunsului la tratament — 148
3.3.13. Evaluarea toxicității tratamentului citostatic — 153

Un tratament citostatic nu poate fi inițiat decît în prezența unui bilanț complet al bolii și al bolnavului. Aceasta presupune în mod optim stabilirea: diagnosticului de malignitate, tipului și factorilor de prognostic histopatologici, extinderii bolii (stadializarea), ritmului de creștere a

tumorii și repercusiunii asupra stării generale a bolnavului și funcției organelor vitale. Toți acești factori au de fapt valoare prognostică pentru răspunsul la tratament și supraviețuire și trebuie luați în considerare în elaborarea planului terapeutic.

3.3.1.
Diagnosticul anatomopatologic

În prezent, formularea unui diagnostic cum ar fi cel de boală Hodgkin, limfom malign, leucemie acută limfatică, cancer bronho-pulmonar, cancer ovarian este insuficientă deoarece toate tumorile au subtipuri histologice cu particularități morfologice, de evoluție și răspuns la tratament diferite. Tot atît de importantă este și ierarhizarea malignității pe baza *gradului* de diferențiere histologică și a altor factori de prognostic histopatologic pentru aprecierea evoluției bolii și alegerea tratamentului fiecărui caz în parte. Același lucru este valabil și pentru recidivele și metastazele accesibile unui diagnostic bioptic.

3.3.2.
Stadializarea bolii

Aceasta se face pe baza anamnezei, a examenului clinic, a explorărilor radiologice (incluzînd angiografii și limfografii) radioizotopice, probelor funcționle hepatice, renale, pulmonare, examenului citologic, biopsiei, endoscopiei și, dacă este necesar, a laparotomiei exploratorii sau toracotomiei. Aceste investigații sînt specifice fiecărui tip de tumoare în parte și diferă de la caz la caz. În prezent, pentru majoritatea localizărilor bolii canceroase se utilizează sistemul de stadializare TNM. Se apreciază însă că stadializarea clinică subestimează în mare măsură extinderea reală a bolii (mai ales în cazul tumorilor ginecologice).

3.3.3.
Ritmul de creștere a tumorii

Poate fi stabilit aproximativ pe baza anamnezei, a examenului clinic, pe radiografii seriate, scintigrafii, tomografii, dar nu pentru toate tumorile.

3.3.4.
Evaluarea funcței organelor vitale

Este necesară nu numai pentru a stabili extinderea bolii, dar și pentru că citostaticele sînt metabolizate, eliminate sau dezvoltă toxicitate în anumite organe (ficat, rinichi, măduvă hematogenă). Va fi semnalată de asemenea prezența tuturor bolilor asociate sau complicațiilor, care pot influența tratamentul citostatic (de exemplu prezența diabetului zaharat contraindică utilizarea prednisonului în regimul MOPP, iar prezența insuficienței renale pe cea a metotrexatului etc.).

3.3.5.
Aprecierea stării bolnavului purtător de tumoare

Repercusiunea tumorii maligne asupra bolnavului poate fi apreciată pe baza indicelui de performanţă Karnofsky sau Zubrod (tabelele 3.V şi 3.VI).

Indicele de performanţă condiţionează selecţionarea bolnavilor pentru tartamentul citostatic, dozele de medicamente care pot fi adminstra-

TABELUL 3. V

Indicele de performanţă Karnofsky

100 :	normal, fără semne de boală
90 :	poate desfăşura o activitate normală, are mici semne de boală
80 :	poate desfăşura o activitate normală cu efort; are mici semne de boală
70 :	incapabil de muncă : se poate îngriji singur
60 :	necesită numai ocazional ajutor
50 :	necesită îngrijiri speciale şi tratament medical frecvent
40 :	nu se poate îngriji singur, necesită îngrijire şi tratament special
30 :	stare generală mult compromisă, este indicată spitalizarea, deşi moartea nu este iminentă
20 :	stare gravă, necesită spitalizare, este necesar un tratament de susţinere activ
10 :	muribund, stare preagonică şi agonică
0 :	decedat

TABELUL 3.VI

Indicele de performanţă, Zubrod

0 :	capabil de toate activităţile normale fără limite
1 :	activitate normală limitată, dar poate efectua o muncă uşoară
2 :	capabil să se îngrijească singur, dar nu poate depune orice fel de muncă şi este obligat să stea în repaus mai puţin de jumătate din zi
3 :	se poate îngriji cu greu singur şi este obligat să stea în repaus mai mult de jumătate din zi
4 :	complet incapabil să se îngrijească singur, este obligat să stea tot timpul la pat

te, durata, răspunsul la tratament și supraviețuirea. Legat de acest aspect menționăm că la bolnavii cu stadii avansate și indice de performanță redus este riscantă utilizarea regimurilor agresive de chimioterapie pentru ameliorarea simptomatologiei clinice.

3.3.6.
Tratamentele făcute anterior

Înainte de începerea tratamentului citostatic este foarte important să fie cunoscute unele date privind tratamentele făcute anterior. În cazul unui tratament chirurgical vor fi notate data, locul, tipul tratamentului, scopul curativ sau paliativ și rezultatul: vindecare, control local, recidivă locală sau la distanță, data recidivei și intervalul liber de boală. În mod similar, în cazul radioterapiei vor fi precizate data tratamentului, doza și tipul de iradiere, fracționarea, toleranța la tratament și rezultatul. Se va ține seama de faptul că radioterapia anterioară unui tratament citostatic poate fi urmată de o recuperare medulară incompletă și că expune la o toxicitate hematologică crescută. În cazul unui tratament citostatic anterior vor fi stabilite protocolul terapeutic și dozele utilizate, toleranța, toxicitatea, răspunsul la tratament și durata acestuia. În măsura în care este posibil se va încerca precizarea citostaticelor care s-au dovedit ineficace sau la care s-a instalat rezistența (Clarysse, 1976).

3.3.7.
Parametrii răspunsului la tratament

În final vor fi stabiliți parametrii care vor fi utilizați drept criterii de răspuns obiectiv la tratament. Aceștia variază în funcție de tipul tumorii tratate și de la un bolnav la altul, și pot fi: dimensiunea tumorii palpabilă clinic, modificările tumorii, determinarea probelor funcționale ale organelor invadate, dozarea markerilor serici tumorali; gonadotrofina corionică, alfa-1-fetoproteina, antigenul carcinoembrionar, fucoza, acidul sialic, valorile lor în general fiind direct proporționale cu volumul tumoral. Evoluția leucemiilor sub tratament poate fi urmărită prin dispariția celulelor maligne din sîngele periferic și măduva oaselor și regenerarea țesuturilor hematopoietice normale.

3.3.8.
Condiția psihologică a bolnavului

În stabilirea bilanțului bolii nu trebuie neglijată nici condiția psihologică a bolnavului, deoarece în absența unui climat de încredere între medic și bolnav, tratamentul citostatic va fi mai greu de tolerat și riscă să fie abandonat, fiind un eșec atît pentru bolnav, cît și pentru medic. Bolnavul trebuie prevenit de la început de efectele secundare care pot să apară în timpul tratamentului și de faptul că ele sînt în mare măsură reversibile după încetarea tratamentului.

*

După ce s-a decis începerea unui tratament citostatic în limitele condițiilor menționate anterior, mai trebuie stabiliți următorii parametri:

3.3.9.
Scopul tratamentului

Acesta poate fi: vindecare, prelungirea supraviețuirii și/sau ameliorarea calității vieții bolnavului. Morbiditatea și mortalitatea legate de tratamentul citostatic sînt justificate doar la bolnavii care au tumori potențial curabile și este mai puțin acceptată pentru ameliorarea simptomelor unui cancer incurabil.

3.3.10.
Alegerea protocolului terapeutic

Pînă în prezent baza principală a selecției citostaticelor și protocolului terapeutic o reprezintă rezultatele trialurilor clinice care au confirmat superioritatea unor regimuri de chimioterapie în raport cu altele (de ex. regimul MOPP în boala Hodgkin, regimul CMF în cancerul de sîn etc.).

3.3.11.
Condiții de administrare a citostaticelor

Odată stabilit regimul de tratament care va fi aplicat, administrarea acestuia se repartizează pe mai multe zile. Este foarte important să se respecte dozele calculate ca optime și intervalul dintre două cicluri de chimioterapie, deoarece prelungindu-l prea mult, există riscul evoluției tumorii sub tratament. În general, tratamentul citostatic durează între 6 și 12 luni în funcție de secvența în care se utilizează în raport cu celelalte modalități terapeutice (tratament chirurgical, radioterapie) și de scopul tratamentului (adjuvant, neadjuvant, paliativ).

Tratamentul va fi întrerupt dacă boala evoluează în timpul acestuia. Dacă boala nu evoluează, dar nici nu regresează, tratamentul se va continua atît timp cît boala rămîne stabilizată, mai ales în cazul tumorilor care au avut un ritm inițial rapid de creștere sau în cazul unei tumori la care nu se cunoaște un alt tratament citostatic eficient. Cel mai greu este să se decidă cît timp trebuie continuat tratamentul la bolnavii la care s-a obținut o remisiune completă. Problema este încă în studiu, nu există încă o părere unanimă, iar durata variază în funcție de tipul tumorii tratate și de la caz la caz. Dozarea markerilor serici tumorali poate contribui în anumite condiții la stabilirea duratei optime a tratamentului, ca și analiza retrospectivă a duratei remisiunii.

Deoarece majoritatea citostaticelor au efecte toxice secundare, pentru a le preveni pe acestea în timpul tratamentului sau a le descoperi la timp cît sînt încă reversibile, se impune explorarea funcției principalelor organe care sînt mai frecvent interesate. În primul rînd se va asigu-

ra supravegherea hematologică, deoarece toxicitatea medulară este cea mai constantă și mai redutabilă, determinînd infecții și hemoragii care pot fi fatale. În mod obișnuit, majoritatea chimioterapeuților urmăresc să obțină un anumit grad de toxicitate hematologică, aceasta constituind un indiciu că dozele utilizate sînt corespunzătoare.

Dozele de citostatice vor fi modificate în funcție de valorile hemogramei astfel:

Leucocite/mm³	Trombocite/mm³	Doză %
peste 3 000	peste 150 000	100
2 500—3 000	100 000—180 000	75
2 000—2 800	75 000—100 000	80
sub 2 600	sub 75 000	STOP ! ! !

Următoarele valori ale constantelor sanguine necesită o reducere a dozelor de citostatice utilizate: creatinină peste 1,2 mg%, bilirubină peste 2 mg%, transaminaze de peste două ori valorile normale și fosfatază alcalină de peste două sau trei ori valorile normale.

Alterarea probelor funcționale hepatice, observată destul de frecvent în cursul tratamentului citostatic, poate fi tranzitorie și sub anumite valori nu necesită oprirea tratamentului. Dacă persistă, utilizarea anumitor citostatice cunoscute ca hepatotoxice (*metotrexat, 6-mercaptopurină*) devine periculoasă. Adesea trebuie făcut diagnosticul diferențial dintre alterarea probelor hepatice datorată tratamentului citostatic și prezența metastazelor hepatice.

O atenție deosebită se va acorda pentru dozele totale maxime ale următoarelor citostatice:

— *doxorubicină (adriamicină)* 550 mg/m², mai ales la bolnavi care au fost tratați anterior cu citostatice și/sau iradiere mediastinală, la care se va reduce doza totală la 450 mg/m².

— *mitoxantron* — 140 mg/m²
— *epirubicină* — 1 000 mg/m²
— *vincristină* — 15—25 mg
— *bleomicină* — 300—400 mg/m²
— *BCNU* — 1 200 mg/m²

3.3.12.
Evaluarea răspunsului la tratament

Răspunsul la tratamentul citostatic poate să fie obiectiv, manifestat prin reducerea volumului tumorii primare sau a metastazelor, revenirea la normal a măduvei hematogene invadate, normalizarea unor markeri serici tumorali sau ameliorarea probelor biologice care explorează funcția organelor invadate. Răspunsul subiectiv este mai greu de cuantificat și nu atît de important, dar oferă totuși indicii clinice asupra eficienței tratamentului.

În trialurile clinice evaluarea răspunsului la tratament se face în felul următor:

— *remisiunea completă:* presupune dispariția tuturor semnelor de boală (atît a tumorii, cît și a modificărilor biochimice legate de prezența tumorii în organism);

— *remisiunea parțială:* este definită ca reducerea cu 50% sau mai mult a tuturor leziunilor măsurabile și lipsa apariției de noi leziuni în timpul tratamentului;

— *boala stabilizată:* presupune staționarea leziunilor existente sau un răspuns la tratament mai mic decît remisiunea parțială și nici o creștere în dimensiuni a oricărei leziuni prezente sau apariția de noi leziuni;

— *boală în evoluție:* se consideră atunci cînd apar noi leziuni sau cînd există o creștere cu mai mult de 50% a celor existente;

— *vindecare:* acest termen este utilizat numai atunci cînd un grup de bolnavi au aceeași rată de deces ca populația de aceeași vîrstă și sex fără cancer. El nu este echivalent cu supraviețuirea fără semne de boală pentru o perioadă arbitrară de timp (de exemplu la bolnavele cu cancer de sîn există riscul apariției recidivei bolii pe toată durata vieții lor și nici un moment aceste bolnave nu vor avea o speranță de viață normală, deși unele cazuri individuale pot atinge o supraviețuire liberă de boală „normală").

Principalele tipuri de tumori maligne la care prognosticul s-a ameliorat în ultimele decenii prin utilizarea chimioterapiei sînt: leucemiile, boala Hodgkin, limfoamele, rabdomiosarcomul, sarcomul Ewing, osteosarcomul, tumoarea Wilms, coriocarcinomul, cancerul testicular, cancerul ovarian, cancerul de sîn și cancerul bronho-pulmonar nediferențiat, cu celule mici.

În funcție de răspunsul la tratamentul citostatic, OMS (1985) a stabilit următoarele categorii de tumori maligne:

A) Tumori la care tratamentul cu un citostatic sau o combinație de citostatice administrate izolat sau asociate celorlalte modalități terapeutice determină prelungirea semnificativă a supraviețuirii sau vindecare:

— leucemie acută limfoblastică,
— leucemie acută nonlimfoblastică sau leucemia mieloidă,
— limfoame nonHodgkin,
— limfomul Burkitt,
— boala trofoblastică gestațională (corioepiteliom),
— tumorile testiculare embrionare,
— tumoarea Wilms,
— sarcomul Eving,
— sarcoamele de părți moi la copii,
— cancerul pulmonar cu celule mici,
— sarcomul Kaposi.

B) Tumori care nu îndeplinesc toate condițiile primei categorii, dar pentru care există dovezi că tratamentul citostatic prelungește supraviețuirea:

— cancerul de sîn,
— osteosarcomul.

Toxicitate	Grad 0	Grad 1
HEMATOLOGICĂ		
— Hemoglobină (g/100 ml)	⩾11,0	10,9— 9,5
— Leucocite (× 1 000/mm³)	⩾4,00	3,9— 3,0
— Granulocite (× 1 000/mm³)	⩾2,0	1,9— 1,5
— Trombocite (× 1 000/mm³)	⩾100,0	99,0—75,0
— Hemoragie	absentă	peteșii
GASTROINTESTINALĂ		
— Bilirubinemie	<1,25 × N*	1,26—2,5 × N
— GOT, GPT	<1,25 × N	1,26—2,5 × N
— Fosfatază alcalină	<1,25 × N	1,26—2,5 × N
— Cavitate bucală	absentă	senzație de arsură, eritem
— Grețuri, vărsături	absentă	greață
— Diaree	absentă	tranzitorie sub 2 zile consecutive
RENALĂ		
— Azotemie	⩽1,25 × N	1,26—2,5 × N
— Creatininemie	⩽1,25 × N	1,26—2,5 × N
— Proteinurie	absentă	1+ ; 0,3 g/100 ml
— Hematurie	absentă	microscopică
PULMONARĂ	absentă	simptome moderate
FEBRĂ	absentă	sub 38 °C
ALERGICĂ	absentă	edem
CUTANATĂ	absentă	eritem
ALOPECIE	absentă	minoră
INFECȚII (specificarea localizării)	absente	ușoare
CARDIACĂ		
— ritm normal	tahicardie sinusală	
— funcție	normală	cîteva anomalii
— pericardită	absentă	asimptomatică
NEUROLOGICĂ		
— stare de conștiență	vigilă	somnolență tranzitorie
— modificări periferice	absente	parestezii și modificarea reflexelor osteotendinoase
— constipație (nedatorată narcoticelor)	absentă	ușoară, moderată
DURERE	absentă	ușoară

* N = limita valorii superioare a valorii normale a metodei.

(Bereta şi colab., 1981) **TABELUL 3.VII**

Grad 2	Grad 3	Grad 4
9,4–8,0	7,9–6,5	<6,5
2,9–2,0	1,9–1,0	<1,0
1,4–1,0	0,9–0,5	<0,5
74,0–50,0	49,0–25,0	<25,0
pierdere de sînge moderată	pierdere de sînge considerabilă	pierdere de sînge invalidantă
2,6–5 × N	5,1–10 × N	>10 × N
2,6–5 × N	5,1–10 × N	>10 × N
2,6–5 × N	5,1–10 × N	>10 × N
eritem, ulceraţii, posibilă alimentaţia solidă	ulceraţii, posibil numai lichide	alimentaţie imposibilă
vărsături tranzitorii	vărsături care necesită tratament	vărsături care nu cedează la tratament
tolerabilă, dar peste 2 zile, consecutiv	intolerabilă, necesită tratament	hemoragică, deshidratare
2,6–5 × N	5,0–10 × N	>10 × N
2,6–5 × N	5,0–10 × N	>10 × N
2,3+ ; 0,3 g/100 ml–1,0 g/100 ml	4,0+ ; 1,0 g/100 ml	sindrom nefrotic
macroscopică	macroscopică+cheaguri	uropatie obstructivă
dispnee de efort	dispnee de repaus	gravă
38–40°C	peste 40°C	febră cu hipotensiune
bronhospasm	bronhospasm care necesită tratament parenteral	şoc anafilactic
descuamare, uscată, vezicule, prurit	descuamare umedă, ulceraţii	dermatită exfoliativă, necroză
alopecie redusă în plăci	completă, dar reversibilă	alopecie ireversibilă
moderate	grave	grave cu hipotensiune
extrasistole unifocale, aritmie atrială	extrasistole multifocale	tahicardie ventriculară
disfuncţie tranzitorie, simptomatică, ce nu necesită tratament simptomatic	disfuncţie simptomatică ce răspunde la tratament	disfuncţie simptomatică care nu răspunde la tratament
	necesită puncţie pericardică	necesită intervenţie chirurgicală
somnolenţă mai puţin de 50% din zi	somnolenţă peste 50% din zi	comă
parestezii grave	parestezii intolerabile şi tulburări motorii accentuate	paralizie
cu distensie abdominală	cu distensie abdominală şi vărsături	
moderată	intensă	insuportabilă

Cele mai importante efecte secundare ale citostaticelor

	Toxicitate imediată	Toxicitate imediată și tardivă
Adriamicina	greţuri şi vărsături	mielosupresie, alopecie, mucozită, stomatită, cardiotoxicitate
Actinomicina D	greţuri şi vărsături, exantem cutanat	mielosupresie, mucozită, stomatită
Bleomicina	greţuri şi vărsături febră, reacţii alergice şi anafilactice	hiperpigmentare şi scleroză cutanată, fibroză pulmonară
Carmustin (BCNU)	greţuri şi vărsături	mielosupresie, hepatotoxicitate, fibroză pulmonară
Ciclofosfamida	greţuri şi vărsături	mielosupresie, cistită chimică, alopecie
CIS-platinum	greţuri şi vărsături	nefrotoxicitate, mielodepresie, ototoxicitate, neurotoxicitate periferică
Dacarbazina (DTIC)	greţuri şi vărsături	mielosupresie
Hexametilmelamina	greţuri şi vărsături, crampe abdominale, diaree	neurotoxicitate centrală şi periferică
5-Fluorouracil	greţuri şi vărsături	mielosupresie, stenocardie
Lomustin (CCNU)	greţuri şi vărsături	mielosupresie, hepatotoxicitate
Mecloretamina	greţuri şi vărsături	mielosupresie
6-Mercaptopurina (Purinethol)	greţuri şi vărsături	mielosupresie, hepatotoxicitate
Metotrexat	greţuri şi vărsături	mielosupresie, mucozită, fibroză pulmonară
Mitomicina C	greţuri şi vărsături	mielosupresie, nefrotoxicitate
Procarbazina	greţuri şi vărsături	mielosupresie
Semustin (metil CCNU)	greţuri şi vărsături	mielosupresie, hepatotoxicitate
Vinblastina	greţuri şi toxicitate	mielosupresie, neurotoxicitate periferică
Vincristina		neurotoxicitate periferică, alopecie
VM 26	greţuri şi vărsături	mielosupresie, alopecie
VP 16213 (Etopozid)	greţuri şi vărsături, hipotensiune ortostatică	mielosupresie, alopecie

C) Tumori la care tratamentul citostatic poate determina reducerea volumului tumoral şi ameliorează calitatea vieţii bolnavului. În unele cazuri ar prelungi şi durata supravieţuirii, dar acest fapt nu este bine stabilit:

— leucemia limfatică cronică,
— leucemia mieloidă cronică,
— mielomul multiplu,
— cancerul ovarian,
— cancerul de endometru,
— cancerul de prostată,
— neuroblastomul.

D) Tumori care nu îndeplinesc toate criteriile anterior amintite, dar pentru care există dovezi că s-ar putea obţine reducerea volumului tumoral. Pentru aceste tumori nu este sigur că beneficiul clinic obţinut este superior toxicităţii tratamentului citostatic:

— cancerul gastric,
— tumorile de cap şi de gît,
— tumorile primare ale sistemului nervos central,
— cancerul vezical,
— hepatomul,
— tumorile suprarenale.

E) Ultima categorie este formată de tumori la care nici un citostatic nu s-a dovedit eficient, deşi în mod cu totul izolat s-a obţinut reducerea volumului tumoral. În majoritatea acestor cazuri chimioterapia compromite calitatea vieţii bolnavului şi scurtează supravieţuirea:

— cancerul bronho-pulmonar tipul cu celule mari, cancerul epidermoid şi adenocarcinomul,
— cancerul esofagian,
— cancerul colo-rectal,
— cancerul pancreatic
— cancerul de col uterin,
— nefroblastomul,
— melanomul malign

3.3.13.
Evaluarea toxicităţii tratamentului citostatic

Concomitent cu evaluarea răspunsului la tratament trebuie evaluată şi toxicitatea acestuia (tabelele 3.VII şi 3.VIII). Anumite modificări necesită diagnostic diferenţial cu cele produse prin evoluţia naturală a bolii.

Chimioterapia actuală, este un domeniu terapeutic în plină dezvoltare. Cu timpul, desigur că toate aspectele expuse legate de selecţionarea citostaticelor, a protocolului terapeutic, dozelor şi ritmului de administrare vor putea fi evaluate retrospectiv prin analiza atentă a curbelor de supravieţuire şi se va putea stabili tratamentul cu adevărat optim pentru fiecare localizare a bolii canceroase în parte.

Bibliografie

AL SARRAY M., WONG P., SARDESAI S. şi colab. — Clinical immunologic responsiveness in malignant disease. Delayed hipersensitivity reaction and the effect of cytotoxic drugs. Cancer 1970, 26, 262.

BENNETT W. M., et al. — Guidelines for drug therapy in renal failure. Ann. Int. Med., 1977, 86, 754.

BERKOWITZ R. S., COLDSTEIN P. D., BERNSTEIN M. R. — Ten year's experience with Methotrexate and Folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. Gynecol. Oncol., 1986, 23, 111—118.

BOIRON M., TEILLET F., JAQUILLAT CL., WEISBERGER C. — État actuel du traitement de la maladie Hodgkin. Lab. red. méd., Paris, 1974, 15, 617.

BOIRON M. — Chimiothérapie anticancéreuse. Rev. Prat., 1981, 43, 2 969—2 974.

BONADONNA G., MONFARDINI S., DeLENA, FOSSATI-BELLIANI F. — Clinical evaluation of Adriamycin, a new antitumour antibiotic. Br. Med., 1969, 3, 503—506.

BONADONNA G., VALAGUSSA P. — Dose response effect of adjuvant chemotherapy in breast cancer. N. Engl. J. Med., 1981, 304, 10—15.

BONADONNA G. — Chemotherapy strategies to improve the control of Hodgkin's disease: The Richard and Hinda Rozentahl Foundation Aware Lecture. Cancer Res., 1982, 42, 4 309—4 320.

BONADONNA G. — Chemotherapy of malignant lymphomas. Semin. Oncol., 1985, XII, 4, 1—4.

BOVEN E., PINEDO H. V. — Monoclonal antibodies in cancer treatment: Where do we stand after 10 years. Radiotherap. and Oncol., 1986, 8, 109—117.

BROWMAN G. P. — Clinical application of the concept of methotrexate, plus 5-FU sequence dependent „synergy": How good is the evidence? Cancer Treat. Rep., 1984, 68, 3, 465—469.

BRUCE W. R., MEEKER J. N. — Comparison of the sensitivity of normal hematopoetic and transplanted lymphoma colony-forming cells to tritiated thymidine. J. Natl. Cancer Inst. 1965, 34, 849.

BRUCE W. R., MEEKER B. E., VALERIOTE F. A. — Comparison of the sensitivity of normal hematopoetic and transplanted lymphoma colony-forming cells to chemotherapeutic agents administered in vivo. J. Natl. Cancer. Inst., 1966, 37, 233.

BRUCKNER H. W., COHEN C. J., WALLACH R. C. et al. — Chemotherapy of ovarian cancer with Adriamycin (ADM) and Cisplatinum (DDP). Prec. ASCO, 1976, 17, 287.

CAPIZZI R. L. et al. — Combination chemotherapy — theory and practice. Semin. Oncol., 1977, 4, 227.

CHABNER B. A. et al. — Clinical pharmacology of anticancer drugs. Semin. Oncol., 1977, 4, 165.

CHIRICUŢĂ I., RISCA R. — Cancerul — chimioterapia actuală, 1983, 34—47, Volum din Enciclopedie oncologică.

CLARYSSE A., KENIS Y., MATE G. — Cancer chemotherapy. Role in the treatment strategy of hematologic malignancies and solid tumours, 1976, 126.

CULLEN M. H., CREAVEN P. J., FOSSIECK J. et al. — Intensive chemotherapy of small cell bronchogenic carcinoma. Cancer Treat. Rep., 1977, 61, 349—353.

CURT G. A., CLENDENINN N.-J., CHABNER B. A. — Drug resistance in cancer. Cancer Treat. Rep., 1984, 68, 1.

D'ANGIO J. — Wilms tumour. An update. Cancer, 1980, 45, 1971—1978.

DAVIS F. M., POTU N. RAO — Monoclonal antibodies in the diagnosis and treatment of cancer. Novel approaches to cancer chemotherapy, 1984.

DE VITA, V. T., SIMON R. M., HUBBARD S. et al. — Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Ann. Int. Med., 1980, 92—587—595.

DE VITA — Principles of chemotherapy. In De Vita V. T., Helman S., Rosenberg S. A. — Eds. Cancer principles and practice of oncology. Philadelphia J. B. Lipincott, 1982, 379—418.

DIXON R. L. — Laboratory of toxicology. Cancer chemotherapy. Rev., 1981, Part., 3, 2, 61.

EBERT P. S., WARS J., BUELL D. N. — Erythroid differentiation in Friend leukemia cells treated with metabolic inhibitors. Cancer Res., 1976, 33, 1 809.

TANNENBERGER S., NISSEN E. — Predicting response of human solid tumours to chemotherapy. Cancer treat. Rev., 1983, 10, 203—219.
TANNOCK J. and STEEL G. — Quantitative techniques for study of the anatomy and function of small blood vessels in tumours N. Natl. Cancer Inst., 1969, 42, 771—782.
TANNOCK J. — Cell kinetics and chemotherapy. A critical review. Cancer Treat. Rep., 1978, 62, 1117—1 133.
TUBIANA N., MARTIN P. M., CARCASSONE Y. — Preliminary report on membrane immunological and steroid receptors: determination in normal and pathologic cells. Med. Oncol., 1979, *183*, 48—51.
VUGRIN D. DUKEMAN M. WHITMORE W. et al. — VAB-VI-Progress in chemotherapy of germ cell tumours. Proc. AACR ASCO (abstr. C-426) 1980, *21*, 426.
WAKSMAN S. A., ed. — The actinomycins and their importance in the treatment of tumours in animals and man. Ann N. Y. Acad. Sci., 1960, 89, 283—482.
WEINSTEIN J. N., LESERNAN L. D. — Liposomes as drug carriers in cancer chemotherapy. Pharmacol. Ter., 1984, 24, 207—233.
WRIGHT J. C., PRIGOT A., WRIGHT B. P. et al. — An evaluation of folic acid antagonists in adults with neoplastic diseases; A study of 93 patients with incurable neoplasms, J.A.M.A., 1981, *43*, 211—240.
WRIGHT J. C. — Cancer chemotherapy: Past, present and future. J. Natl. Med. Assoc., 1984, 76, 8, 773—876.
ZAJICEK G. — Resistance to cancer chemotherapy, Med. Hypoth., 1986, *19*, 2, 103—113.

3.4.
Chimioterapia adjuvantă

I. CHIRICUȚĂ; I. OPRIȘ

3.4.1. Date experimentale — 159
3.4.2. Factori care influențează activitatea chimioterapiei — 159
3.4.3. Considerații practice în administrarea chimioterapiei adjuvante — 161
3.4.4. Rezultatele chimioterapiei adjuvante în diferite localizări tumorale — 162
I. Cancerul mamar — 162
II. Sarcomul osteogen — 166
III. Cancerul colo-rectal — 169
IV. Cancerul gastric — 171
V. Alte tumori — 172

Chimioterapia adjuvantă este un tratament suplimentar care se aplică după tratamentul major loco-regional, în scopul eradicării bolii reziduale micrometastatice. Dacă celula malignă inițială este capabilă să mențină o diviziune celulară necontrolată, se ajunge, prin dezvoltare progresivă, la manifestarea clinică a tumorii. În acest moment, vindecarea prin operație sau iradiere este posibilă numai dacă nu a avut loc o diseminare metastatică la distanță.

La peste 50% din bolnavi, boala este însă metastazată în perioada manifestării clinice, sau există un risc important de recurență tumorală după un tratament optim, chirurgical sau radioterapic.

Se credea, în mod tradițional, că tumoarea malignă diseminează local prin extensie directă și prin ganglionii limfatici care servesc ca barieră, iar metastazele apar numai după prăbușirea funcției de barieră a ganglionilor și într-o fază avansată a bolii (fig. 3.21). Astfel, toate cancerele clinic localizate erau privite prin această prismă ca tumori precoce și cu potențial de curabilitate prin operația radicală și/sau iradiere.

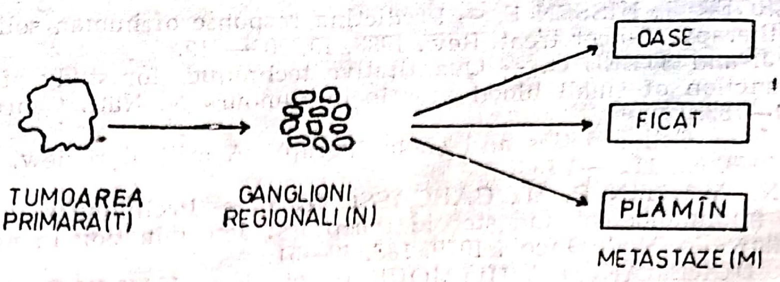


Fig. 3.21. Conceptul clasic al dezvoltării metastazelor. Implicația terapeutică a acestui concept este operația radicală (Halsted) cu variantele ultra-radicale, în cancer (Carter, 1986)

Această concepție asupra mecanismului de metastazare s-a modificat în ultimul timp. Se acceptă în prezent că, în momentul diagnosticului, există pentru o tumoare o varietate de stări posibile (Carter, 1986):

— boală metastatică majoră cu tumoare mică sau nedetectabilă,
— tumoare primară fără invazie regională sau la distanță,
— tumoare primară cu invazie regională,
— tumoare primară cu invazie regională și metastaze la distanță.

Aceste multiple posibilități permit formularea conceptului că metastazele care apar pe cale sangvină se pot dezvolta în orice moment al creșterii tumorale (fig. 3.22.). Argumente în acest sens sînt furnizate de trialurile clinice din cancerul mamar și din melanomul malign, în care s-a constatat că tumoarea microscopică lăsată netratată în ganglionii regionali nu a influențat supraviețuirea, cînd decesul a fost provocat de metastazele la distanță. Un astfel de trial este cel comunicat de NSABP (National Surgical Adjuvant Breast Project) la femei cu cancer mamar cu axila clinic negativă (Rokette, 1982). În acest trial, boala reziduală microscopică în ganglionii axilari a fost lăsată, desigur, pe loc, după mestectomia totală, deoarece se știe că palparea unei axile oferă un rezultat fals pozitiv la o treime din femei cînd se face examenul histologic al ganglionilor (Harris și Helman, 1982).

O dovadă o constituie faptul că, în același trial, 39% din femeile tratate cu mastectomie radicală aveau ganglioni axilari histologic pozitivi. Datele trialului arată că incidența metastazelor și ratele de supraviețuire la cele trei grupuri terapeutice la care s-a făcut fie numai mastectomie totală, fie mastectomie totală plus iradiere axilară, sau mastectomie radicală, au fost identice.

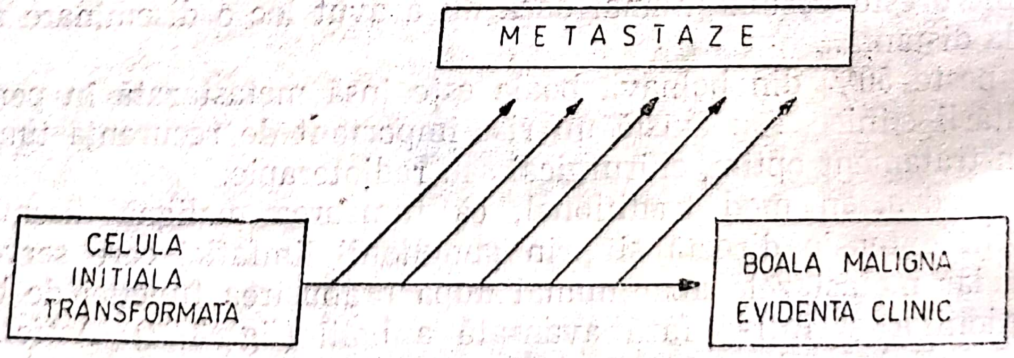


Fig. 3.22. — Conceptul modern al dezvoltării matastazelor în evoluția bolii maligne (Carter 1986)

Scanned with OKEN Scanner

3.4.1.
Date experimentale

Numeroase investigații aduc date experimentale care sprijină baza teoretică a tratamentului citostatic adjuvant. Lucrările lui Skipper și col. (1964, 1978) pe tumori solide transplantabile la rozătoare au dus la ipoteza distrugerii celulare, potrivit căreia, cu cît este mai mic volumul de celule tumorale, cu atît crește șansa de vindecare (distrugerea totală a celulelor tumorale) la chimioterapie, înaintea instalării rezistenței. Eficacitatea citostaticelor în regresiunea metastazelor evidente trebuie să fie mai puternică atunci cînd se atacă micrometastazele.

Schabel (1975) observă o vindecare completă cu actinomicină D și sarcolizină în sarcomul Ridgway la șoarece, dacă tumoarea nu depășește un gram. Cînd tumoarea depășește două grame, tratamentul nu mai provoacă decît o regresiune parțială la mai puțin de 50% din animale.

O constatare importantă este faptul că doza cea mai eficace a majorității agenților este doza maximă tolerată și reducerea ei cu 20—30% poate compromite efectul terapeutic. De exemplu în osteosarcomul Ridgway, o doză unică de 10 mg/kg de L-PAM (melfalan), în ziua 12-a după implantul tumoral, este curativă, în timp ce două treimi ale dozei (6,7 mg/kg) nu au aproape nici un efect (Burchenal, 1976).

Unele combinații de citostatice sînt mai eficace decît doza maximă separată a fiecărui agent administrat separat. Astfel, în carcinomul pulmonar Lewis, asocierea de MCCNU și ciclofosfamidă oferă o vindecare în 20% și o remisiune tumorală completă în 70%, în timp ce la MCCNU singur se obține o remisiune completă în 30%, iar la ciclofosfamidă doar o remisiune parțială de 20%.

3.4.2.
Factori care influențează activitatea chimioterapiei

Numărul de celule tumorale existente în organism este factorul cel mai important care limitează eficacitatea chimioterapiei. Îndepărtarea chirurgicală a tumorii primare este un mecanism de citoreducție și experimental este posibilă vindecarea bolii la animale dacă chimioterapia se aplică îndată după îndepărtarea tumorii. În aceleași modele, o schemă identică de chimioterapie nu vindecă animalele dacă tumoarea primară este lăsată pe loc (Martin și Fugman, 1957).

Un alt factor de limitare a chimioterapiei îl constituie faptul că citostaticele ucid celulele tumorale printr-o cinetică de ordinul I. Aceasta înseamnă că aceeași proporție și nu același număr de celule canceroase sînt distruse de doza cea mai ridicată posibilă a unui citostatic, indiferent de volumul total de celule din organism (Skipper H. E. et al., 1964, Wilcex W. S., 1966). De exemplu, o doză de citostatic acționînd asupra unei populații de 100.000 de celule va reduce cu 99,999% această populație, lăsînd viabilă o singură celulă, care va fi suficientă pentru apariția recidivei.

Un factor a cărui amploare încă nu este cunoscută, este corelația biologică a ratei de creștere dintre tumoarea primară și metastazele la

distanță. Unele date experimentale arată că tumoarea primară poate să inhibe creșterea metastazelor și îndepărtarea tumorii poate să stimuleze creșterea acestora (De Wys W. D., 1972, Greene H. S. N., Harvey K. E., 1960; Ketcham A., Wexler H., 1959). Alți cercetători găsesc că îndepărtarea tumorii primare stimulează rata de proliferare a celulelor tumorale reziduale (Gunduz N., Fisher B., 1979). Dacă acest fenomen are loc în tumoarea mamară, el aduce o justificare aplicării chimioterapiei adjuvante imediat după operație.

S-a presupus de asemenea că agenții citostatici ar avea un acces mai mare în metastaze din cauza unei mai bune microvascularizații în comparație cu tumoarea primară (Carter S. K., 1986).

Alți factori care influențează eficacitatea citostaticelor sînt corelați cu cinetica celulelor tumorale, localizarea lor în organism, sensibilitatea la agenții folosiți și gradul de chimiorezistență care de obicei se instalează.

Deoarece mulți din acești factori nu pot fi analizați *in vivo*, la un bolnav cu cancer, schemele terapeutice curent folosite sînt extrapolate din sisteme tumorale experimentale la care s-a adăugat o mare doză de empirism (Carter S. K., 1986).

Experimental s-a constatat că chimioterapia eficace este cu atît mai activă, cu cît numărul de celule tumorale este mai redus. Extrapolată în clinică, această observație arată că agenții activi în boala avansată ar trebui să fie mai eficace în situația adjuvantă. În boala avansată, eficacitatea este măsurată prin reducerea tumorii evidentă clinic. Eșecul obținerii unei eradicări celulare totale se datorează probabil dezvoltării de celule tumorale chimiorezistente, fie că este vorba de o rezistență prin mutații sau de una cîștigată. O altă componentă a condiției de eșec ar putea fi incapacitatea farmacologică de atingere a unei concentrații eficace, din cauze multiple: vascularizație precară, procese hipoxice celulare, prezența „sanctuarelor farmacologice“, sau dezactivarea citostaticelor. Dacă agenții din boala avansată se folosesc în cazul micrometastazelor, distrugerea celulară va fi mai mare și vor exista mai puține șanse de dezvoltare a celulelor rezistente. De aceea, toate trialurile adjuvante au apelat la schemele considerate „active“ în diferite grade în boala avansată.

Problema constă în cunoașterea gradului de eficacitate a chimioterapiei în boala avansată, căruia să-i corespundă o curabilitate în situația adjuvantă. Un răspuns precis încă nu poate fi formulat. Un tratament cu activitate redusă în boala avansată poate eradica cu siguranță un focar unic de 10^2 celule. Un tratament foarte activ în boala avansată ar putea eșua în eradicarea unor focare multiple de 10^8 celule, din care unele se află în sanctuare farmacologice. Unele observații reies din experiența clinică. În cancerul de colon, 5-FU induce un răspuns în 20% din cazuri. Utilizat în scop adjuvant la bolnavi operați pentru leziuni B și C Dukes, acest medicament nu influențează supraviețuirea la 5 ani. De aceea, se poate presupune că potențialul de distrugere celulară necesar pentru o rată de răspuns obiectiv de 20% nu este suficient pentru eradicarea bolii reziduale, micrometastatice.

Pe de altă parte, monochimioterapia cu melfalan (L-PAM; L-fenilalanil mustard), care are o rată de răspuns de aproximativ 20% în can-

cerul mamar avansat, are o oarecare eficacitate și în situația adjuvantă, după operație pentru tumoare în stadiul II. La bolnavele în premenopauză cu 1—3 ganglioni axilari invadați, melfalanul a ameliorat supraviețuirea la 5 ani, permițînd să se presupună că unele femei în premenopauză cu invazie ganglionară moderată au un volum tumoral micrometastatic destul de redus și suficient de sensibil pentru a fi eradicat cu acest agent.

O explicație alternativă a fenomenului de rezistență a cancerului rezidual microscopic la chimioterapia adjuvantă constă în existența unor celule maligne reziduale „în repaus mitotic" (De Vita, 1983). În această stare, ele pot fi refractare la acțiunea agenților citostatici uzuali. Conceptul de celule în repaus mitotic, dar active metabolic, poate explica de altfel și fenomenul observat clinic al unor lungi perioade libere (fără semne clinice tumorale) după tratamentul eficace loco-regional, perioade urmate apoi de recurențe tumorale, cum se constată în cancerul mamar și în melanomul malign. Repausul mitotic celular ar putea fi explicat de mecanisme care includ: 1) lipsa sau blocarea factorilor esențiali de creștere tumorală și 2) celulele intră într-un proces înrudit cu diferențierea, care este asociat cu încetarea reversibilă a diviziunii.

3.4.3.
Considerații practice în administrarea chimioterapiei adjuvante

În administrarea chimioterapiei adjuvante există o varietate de scheme cu norme de intensitate și durată a tratamentului.

• *Scheme de administrare.* În majoritatea studiilor de tratament adjuvant, schemele de administrare corespund celor aplicate în boala avansată. Ele sînt în mod predominant intermitente, cu durata tratamentului de 5—14 zile, după care urmează o perioadă de repaus de 14—28 de zile. Aceste scheme se bazează pe observațiile experimentale că efectul tratamentului intermitent cu doze ridicate este fie superior, fie echivalent celui administrat pe perioade mai lungi. Schemele intermitente fiind mai convenabile atît pentru bolnav, cît și pentru medic, sînt preferate celor cu administrare continuă.

• *Intensitatea tratamentului.* În boala avansată, chimioterapia se aplică la dozele maxime de toleranță; cînd prognosticul este nefavorabil, toxicitatea dozei maxime este acceptabilă dacă se prevede o rată rațională de răspuns. În condiția tratamentului adjuvant, prognosticul pe termen scurt este excelent la toți bolnavii și rămîne la fel de bun pe termen lung, pentru un grup neprecizat. În această situație, toxicitatea imediată și tardivă a tratamentului face dificilă stabilirea unor doze ideale de citostatice. În general, s-a ajuns la o tendință de atenuare a dozelor în tratamentul adjuvant, comparativ cu cele din boala avansată.

• *Durata tratamentului.* În majoritatea protocoalelor curente, durata tratamentului adjuvant variază între 6 și 24 luni. Nu se poate preciza cît de lungă trebuie să fie durata unui tratament eficace, înainte de a se dezvolta rezistența unei subpopulații celulare. În mod ipotetic, toate celulele trebuie să fie sensibile — la începutul tratamentului — la cel puțin un citostatic (în cazul unei combinații); eșecul tratamentului adjuvant poate fi determinat de dezvoltarea celulelor rezistente, fie prezente

Scanned with OKEN Scanner

de la început sau care apar în cursul tratamentului. În această privință unele date clinice (Bonadonna și col., 1984) au demonstrat că 6 cicluri de chimioterapie adjuvantă CMF dau rezultate echivalente celor obținute cu 12 cicluri.

3.4.4.
Rezultatele chimioterapiei adjuvante în diferite localizări tumorale

I. *Cancerul mamar*

Principala cauză de deces în cancerul mamar o constituie metastazele la distanță. Mai mult de jumătate din bolnavele tratate loco-regional decedează prin metastaze în primii 10 ani. Se știe că aceste metastaze sînt deja prezente în momentul diagnosticului inițial, sub forma unor clonuri celulare microscopice, inaccesibile mijloacelor actuale de investigație. Din factorii de risc la metastazare, cel mai important este existența unei invazii ganglionare axilare.

Intervalul liber și supraviețuirea sînt cu atît mai scurte cu cît numărul de ganglioni invadați este mai crescut (tabelul 3.IX.).

TABELUL 3.IX

Intervalul liber și supraviețuirea în funcție de numărul ganglionilor invadați (Fischer, 1983)

Număr de ganglioni invadați	Supraviețuirea liberă la 5 ani (%)	Supraviețuirea la 5 ani (%)
0	85,4	82,8
1—3	60,1	73
4—6	41,9	54,1
7—12	27,7	50
>13	16,4	28,4

Al doilea factor prognostic important este volumul tumorii (Fisher B., Glass A., 1977), care crește paralel cu o proporție mai ridicată de recurență tumorală și cu o supraviețuire mai crescută. De altfel, dimensiunea tumorală este strîns corelată cu numărul ganglionilor invadați; cu cît tumoarea este mai mare, cu atît crește numărul bolnavelor cu invazie ganglionară axilară masivă. Analiza literaturii permite considerarea dimensiunii tumorale ca un factor prognostic independent, care agravează intervalul liber și supraviețuirea (Ahman D. L., Payne, S. W., 1978; Buzdar A., Gutterman J., 1978; Carpentier J., Maddox W., 1982).

Prezența sau absența receptorilor estrogenici sau progesteronici în tumoare pare de asemenea să constituie un factor prognostic important (Fischer B., Redmond C., 1981; Knight W., Rivkin E. S., 1983; Stewart J., Rubens A., 1983). Absența receptorilor hormonali este asociată cu o supraviețuire mai scurtă (Stewart J., Rubens A., 1983; Walt A., 1976).

Gradul histologic al lui Scarff, Bloom și Richardson influențează prognosticul. Supraviețuirea și intervalul liber sînt mai scurte pentru tumorile de gradul III decît pentru tumorile de gradul I sau II (Stewart J., Rubens A., 1983).

Rezultatele principalelor studii de chimioterapie adjuvantă. În ulti-

mii 20 de ani au început să se dezvolte metode terapeutice adjuvante chimice sau hormonale, administrate după faza tratamentului loco-regional și indicate în prezent pentru bolnavele cu risc metastatic ridicat. Ele au ca scop reducerea ratei de recidive loco-regionale și a metastazelor și, în consecință, prelungirea intervalului liber și a supraviețuirii.

În 1978, Nissen Meyer (1971) a publicat rezultatele unui studiu comparativ instituit în 1964. Acest studiu include bolnavele cu cancer mamar, indiferent de volumul tumorii și de numărul ganglionilor axilari invadați, tratate inițial chirurgical, cu sau fără iradiere postoperatorie.

Grupul tratat cu chimioterapie adjuvantă a primit în primele 6 zile după operație 5 mg/kg/zi de ciclofosfamidă. Rezultatele au fost comparate cu cele obținute la un grup de control, care nu a primit chimioterapie adjuvantă. După 14 ani de urmărire, există sub aspectul controlului local și al supraviețuirii o diferență semnificativă de 12% în favoarea grupului tratat. Eficacitatea tratamentului este independentă de stadiul clinic sau de statusul menopauzal. Cele mai semnificative beneficii terapeutice s-au observat cînd tratamentul a urmat imediat după intervenția chirurgicală, pe cînd același tratament aplicat la 3 săptămîni de la intervenție nu a adus nici un avantaj. Cu tot numărul ridicat de bolnave incluse (n = 1136), această serie este eterogenă. Într-adevăr, combinarea metodelor terapeutice utilizate pentru obținerea controlului local al tumorii creează 12 subgrupe după utilizarea a trei modalități operatorii diferite, administrarea sau nu de radioterapie postoperatorie și după inducerea sau nu a castrării profilactice. Rezultatele publicate interesează grupul de bolnave în ansamblu, fără să se fi efectuat nici o stratificare.

Din 1958 pînă în 1961, un studiu multicentric american (Fisher B., Slack N., 1975) a comparat, după mastectomia radicală, două grupuri randomizate, unul tratat prin placebo și altul prin *tiotepa* administrată în timpul intervenției (0,4 mg/kg) și în primele două zile postoperator (0,2 mg/kg). Diferența în durata intervalului liber și a supraviețuirii la 5 ani dintre cele două grupuri nu este semnificativă decît pentru pacientele în premenopauză cu peste 4 ganglioni invadați. Această diferență persistă la 10 ani pentru același subgrup, fără să atingă pragul semnificației statistice.

Începînd din 1972, un grup american de cooperare, National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) condus de B. Fischer a instituit cîteva protocoale de chimioterapie adjuvantă în cancerul de sîn cu ganglioni invadați. Randomizarea după mastectomie (radicală sau modificată) a cuprins un grup de control și unul tratat.

Primul studiu al NSABP a început în 1972 (Fisher B., Glass A., 1977) și a comparat administrarea de *melfalan* (LPAM) în doza de 0,15 mg/kg, 5 zile consecutiv la fiecare 6 săptămîni timp de 2 ani, cu aceea de placebo. După un interval de 9 ani, există o diferență în ceea ce privește perioada liberă, fără recurență tumorală, în favoarea grupului tratat. Această diferență este semnificativă numai pentru subgrupul de femei în premenopauză, cu invazie în 1—3 ganglioni axilari.

Studiul următor (NSABP 1975) asociază melfalanul cu *5-fluorouracil* (Fisher B., Redmond C., 1981), pe aceeași durată de 2 ani. După un interval de 3 ani, asocierea de 5-FU la melfalan permite extinderea beneficiu-

lui obținut numai cu melfalanul la femeile în menopauză cu peste 4 ganglioni axilari invadați.

Al treilea studiu NSABP, condus între 1976 și 1977, compară administrarea de melfalan + 5 FU cu aceea de melfalan + 5 FU + *metotrexat*. Rezultatele obținute cu asocierea de 3 citostatice sînt superpozabile celor obținute cu melfalan + 5 FU, indiferent de subgrupurile considerate (Fisher B., Redmond C., 1981).

Studiul condus la Milano de Bonadonna, începînd din 1973, (Bonadonna G., Rossy A., Valagussa P., 1977), compară, după mastectomia radicală, administrarea de placebo cu asocierea de ciclofosfamidă, metotrexat și 5 FU (CMF), în cicluri terapeutice lunare pe o perioadă de 1 an. Toate bolnavele incluse prezentau invazie ganglionară. După 9 ani de la tratament, rata de recurență tumorală este mai redusă în grupul tratat cu CMF. O stratificare a rezultatelor face să apară un avantaj în favoarea CMF numai pentru subgrupurile de bolnave în premenopauză cu 1—3 și 4—10 ganglioni axilari invadați. Nu există nici un avantaj pentru femeile în menopauză. Într-un studiu ulterior (Bonadonna G., Valagussa P., Rossi A., 1982), aceeași echipă compară rezultatele tratamentului administrat 12 luni, cu cele ale administrării pe 6 luni. La 7 ani, nu apare nici o diferență semnificativă între cele două modalități de administrare, indiferent de subgrupurile considerate (Tabelul 3.X). Aceasta sugerează că distrugerea maximă a celulelor tumorale este provocată de primele cîteva cicluri, cu condiția ca dozele administrate să fie cele optime.

TABELUL 3.X

Studiul din Milano. Efectele asupra intervalului liber (% bolnave fără recidivă) (Bonadonna 1984)

	Rezultate la 9 ani			Rezultate la 7 ani		
	Martor (n=179)	CMF 12 luni (n=207)	P	CMF 12 luni (n=243)	CMF 6 luni (n=256)	P
Premenopauză	31,1	48,2	0,005	50,3	61,3	0,27
Postmenopauză	32,2	37,4	0,26	40	52,7	0,71
Ganglioni invadați						
1—3	37	51	0,002	61,8	67,3	0,67
4—10	22,7	33	0,09	23,4	47,2	0,15
10	11	10,6		17,2	50	0,37

Cele două studii (Bonadonna G., Valagussa P., Rossi A., 1982; Tancini G., Bonadonna G., 1983) nu pot să pună în evidență nici o prelungire semnificativă a supraviețuirii globale la chimioterapie.

Rezultatele altor trialuri din literatură sînt consemnate în tabelul 3.XI.

Multiple alte studii sînt comunicate în literatură, însă absența unei metodologii riguroase face dificilă interpretarea rezultatelor. Totuși, două studii rețin atenția. Unul (Glucksburg H., Rivkin S. E., 1982), compară un grup tratat cu melfalan cu un alt grup tratat cu polichimioterapie (metotrexat, 5-FU, ciclofosfamidă, vincristină și prednison). Al doilea studiu (Buzdar A., 1979) compară un grup istoric de control cu ur

TABELUL 3.XI

Rezultatele trialurilor cu chimioterapie adjuvantă

Autor	Tratament	Număr bolnave	Durata tratamentului	Subgrupe de bolnave	Rezultate	Urmărire
Ahman, 1978	CFP Control	58 51	10 serii	Premenopauză	Supravieţuirea liberă crescută ($p < 0{,}03$)	4 ani
Buzdar, 1979	FAC+BCG Control	131 151	8 serii	Toate bolnavele	Supravieţuirea liberă control : CMF : 55% 78% ($p < 0{,}1$)	3 ani
Cooper, 1979	CMFVP	73	9 luni	4N+	Supravieţuire liberă 68% (fără diferenţe între pre- şi postmenopauză)	8 ani
Koyama, 1980	CMC control	91 69	—	1—3 N+	Supravieţuire liberă control : CMF : 50% 82,2%	7 ani
Rossi, 1981	CMF control	207 179	12 cicluri	Toate bolnavele	Supravieţuirea liberă control : CMF : 44,6% 59,5%	5 ani
Knight, 1983	CMFVP control (L—PAM)	172 186	1 an 2 ani	Toate bolnavele	Supravieţuire liberă control : 53% CMFVP : 73% ($p=0{,}02$)	5 ani

C = Ciclofosfamidă, M = Metotrexat, F = 5-Fluorouracie, V = Vincristină, P = Prednison, MC = Mitomicină, L—PAM = Melfalan, A = Adriamicină.

grup tratat prin polichimioterapie (5-FU, ciclofosfamidă şi doxorubicină). Aceste două studii scot în evidenţă o prelungire a intervalului liber în pre- şi postmenopauză, oricare ar fi numărul de ganglioni invadaţi şi dimensiunea tumorii. Aceste rzultate sînt statistic semnificative.

Riscurile chimioterapiei adjuvante în cancerul mamar. În decizia de chimioterapie adjuvantă medicul trebuie să ţină seama de beneficiul şi riscurile acestui tratament. Toxicitatea chimioterapiei comunicată în literatură pare să nu fie excesivă. În studiul Southwest Oncology Group (Glucksburg H., Rivkin S. E., 1982), cu CMFVP, alopecia a apărut în 40%, iar cistita hemoragică în 5%. O leucopenie sub 2 500 leucocite/mmc s-a observat în mai puţin de 10%. Din cauza toxicităţii subiective, 9% din 177 de femei au refuzat continuarea tratamentului.

Pînă acum s-a acordat o atenţie mai redusă morbidităţii psihologice asociată cu tratamentul citostatic adjuvant. Anxietatea şi depresia sînt frecvent întîlnite după mastectomie, cînd bolnava nu numai că are de luptat cu suspiciunea că prezintă o boală incurabilă, dar trebuie să facă faţă unei operaţii mutilante care-i ameninţă feminitatea (Maguire G. P., Lee E. G., 1978). S-a apreciat de unii autori că la bolnavele care primesc chimioterapie adjuvantă pe o perioadă de 12 luni după operaţie, apare o

creștere semnificativă a morbidității psihologice, care persistă după completarea chimioterapiei (McArdle C. S., Kalman K. C., 1981).

Sinteza rezultatelor obținute. Istoria naturală a cancerului mamar a fost modificată în majoritatea marilor trialuri prin chimioterapie adjuvantă. În studiile de pînă azi, diferențele în supraviețuire au persistat 5 ani sau mai mult. O recentă revizuire a 10.000 de femei care au primit chimioterapie adjuvantă și au fost comparate cu loturi de control, demonstrează că tratamentul reduce numărul de deces în primii ani postoperator cu aproximativ o treime la femeile în premenopauză și cu o șesime la cele în postmenopauză (Lancet, 1984). Precocitatea administrării chimioterapiei adjuvante după tratamentul loco-regional pare o garanție a succesului (Nissenmeyer R., 1971).

Eficacitatea chimioterapiei adjuvante este mai evidentă la femeile în premenopauză. Beneficiul obținut are un potențial de extindere la femeile în postmenopauză, dacă se utilizează protocoale mai agresive (Buzdar A., 1979, Glucksburg H., Rivkin S. E., 1982).

Eficacitatea tratamentului crește cu cît numărul de ganglioni invadați este mai limitat (1—3 ganglioni pozitivi). Utilizarea unor protocoale mai agresive pare să extindă rezultatele la cancerele cu invazie ganglionară axilară masivă (peste 4 ganglioni pozitivi).

Pînă în prezent, rezultatele chimioterapiei adjuvante sînt destul de modeste și cercetări intense continuă în încercarea identificării unor tratamente mai eficace și mai puțin toxice. Pe de altă parte, detectarea celulelor tumorale în anumite localizări la distanță prin utilizarea anticorpilor monoclonali ar putea ajuta în aprecierea numărului total de celule în focarele micrometastatice, permițînd identificarea unor subgrupuri prognostice mai realiste, la care să se aplice tratamente adjuvante de intensități diferite.

II. *Sarcomul osteogen*

Incidența sarcomului osteogen este mult mai scăzută decît a altor tumori maligne, la care s-a evaluat chimioterapia adjuvantă. La o trecere în revistă a studiilor de tratament adjuvant în sarcom se observă că diferitele combinații chimioterapice au un efect aproape egal (tabelul 3.XII). Lipsa diferenței dintre rezultate la citostatice diferite se poate explica prin faptul că evaluarea datelor se interpretează în comparație cu grupuri „istorice“ (bolnavi tratați înaintea erei chimioterapiei adjuvante) de control, la care supraviețuirea la 2 ani era în jur de 20% (Cortes E. P., 1981). Cum tratamentul modern al bolii fără chimioterapie adjuvantă obține un control în jur de 40—50%, se poate presupune că această uniformitate a rezultatelor cu combinații chimioterapice diferite se datorește faptului că nici una din schemele utilizate nu are o eficacitate deosebită. În sprijinul acestei interpretări se citează observația că trialuri adjuvante cu diferite tratamente netoxice, cum ar fi interferonul sau iradierea pulmonară (Cortes E. P., 1981) au oferit după 2 ani rezultate similare în supraviețuirea liberă (40—55%).

Trialul publicat de Cancer and Leukemia Group (Cortes și col., 1981) face o comparație între chimioterapia cu doxorubicină singură față de doxorubicină + HDMTX (doze mari de metotrexat cu leuco-

TABELUL 3.XII

Ratele de supraviețuire liberă la 2 ani, cu chimioterapie adjuvantă în sarcomul osteogen (Rosenberg și colab., 1982)

Instituția*	Scheme de chimioterapie	Nr. bolnavi	Supraviețuire liberă la 2 ani (%)
St. Judes	V + ciclofosfamidă	14	21
SWOG	V + ciclofosfat + actinomicină D	11	27
NCI	HDMTX + V + BCG	39	38
SWOG	Conpadri-III	44	42
Dona-Farber	HDMTX + V	12	42
Stanford	HDMTX + V + doxorubicin + ciclofosfamidă	83	50
Shero și al.	Ciclofosfamidă	6	50
MSKCC	HDMTX + ciclofosfam. + doxorubicin (T—4)	54	50
SWOG	Conpadri-II	60	51
Roswell-Park	Cisplatin + doxorubicin	20	52
SWOG	Conpadri-I	44	55
CALGB	Doxorubicin	132	56
M. D. Anderson	CYVADIC	25	60
Dona-Farber	HDMTX + V + doxorubicin	59	62
MSKCC	T—7	61	84
MSKCC	T—7+Cisplatin (T—10)	57	93

* SWOG = Southwest Oncology Group; NCI = National Cancer Institute;

MSKCC = Memorial Sloan Kettering Center Cancer; CALGB = Cancer and Leukemia Group B.

HDMTX = doze mari de metotrexat + leucovorin; conpadri I = ciclofosfamidă + melfolan + vincristin + adriamicină; conpadri II—III = conpadri I + HDMTX;

CYVADIC = ciclofosfamidă + vincristin + doxorubicin + dacarbazină;

T—7 = HDMTX + doxorubicin + bleomicin + ciclofosfamidă + actinomicină D + vincristin.

vorin). Prin randomizare, 55 de bolnavi au primit numai doxorubicină și 45 au primit doxorubicină + HDMTX. Numărul bolnavilor evaluați a fost de 51 și, respectiv, 38. După o urmărire medie de 34 de luni, s-a observat o supraviețuire liberă de 52% pentru grupul cu doxorubicină și 42% pentru grupul cu două citostatice ($p = 0{,}02$). Avantajul pentru doxorubicină s-a obținut numai la bolnavii peste 16 ani, de sex masculin. La 36 de luni de la operație, supraviețuirea globală era de 82% pentru bolnavii tratați cu doxorubicină și 57% pentru doxorubicină + HDMTX. Studiul acesta arată că asocierea HDMTX la doxorubicină este urmată de rezultate inferioare celor oferite de doxorubicina singură.

În studiul comunicat de Edmonson și col. (1980) de la Mayo Clinic sînt comparate rezultatele chimioterapiei adjuvante postoperatorii cu rezultatele operației singure. În toate cazurile s-a făcut o amputație. Din 37 de bolnavi operați, 20 au primit un tratament adjuvant cu vincristină + HDMTX, iar 17 au constituit lotul de control. După 2 ani de urmărire, supraviețuirea liberă la întregul grup este de 52%, iar supraviețuirea globală de 74%. Nu s-a constatat nici odiferență între cele două loturi.

Cele mai bune rezultate ale chimioterapiei adjuvante au fost comu-

Scanned with OKEN Scanner

nicate de Rosen și Nirenberg (1982) de la Memorial Sloan-Kettering Cancer Center din New-York. Autorii prezintă 3 studii secvențiale denumite T-4, T-7 și T-10. Primul protocol (T-4) a utilizat HDMTX în doze totale de 200 mg/kg + doxorubicin — 90 mg/m^2 + ciclofosfamidă — 1 200 mg/m^2. Au fost tratați 54 de bolnavi; în 58% operația a constat într-un procedeu de salvare a membrului, iar în restul cazurilor s-a făcut o amputație. Supraviețuirea liberă după 2 ani a fost de 50%.

Al doilea protocol (T-7) s-a bazat pe conceptul că pentru obținerea unor rezultate optime sînt necesare doze de 12 g/m^2 de HDMTX, căruia i s-a asociat bleomicină, ciclofosfamidă și actinomicină D. După o urmărire medie de 52 de luni, supraviețuirea liberă pentru întregul grup tratat este de 82%. Acest studiu include un număr semnificativ de bolnavi tratați cu operație de salvare a membrului și chimioterapie preoperatorie. Utilizarea chimioterapiei preoperatorii a permis evaluarea răspunsului tumorii primare la tratamentul cu citostatice. În experiența autorilor, toți bolnavii la care biopsia a confirmat un răspuns complet sau aproape complet (> 90%) al tumorii primare la chimioterapia preoperatorie, erau, la evaluarea rezultatelor, într-o continuă supraviețuire liberă. Este imposibil de stabilit dacă superioritatea protocolului T-7 față de protocolul T-4 se datorează unei doze mai mari de HDMTX, asocierii altor citostatice sau selecției diferite a cazurilor. Din nefericire, autorii nu au comparat în mod randomizat T-4 și T-7 pentru a putea clarifica această situație.

Al treilea protocol, T-10, a adus rezultate surprinzător de bune, cu mult superioare celor comunicate de oricare alt centru. Procedeul a folosit o strictă individualizare și a utilizat o operație de salvare a membrului cu chimioterapie preoperatorie, care a constat în protocolul T-7 + cisplatin. Supraviețuirea liberă la 2 ani a fost de 93%.

Recent au fost comunicate rezultatele preliminare a două studii care au utilizat protocolul T-10 al lui Rosen și col. Primul studiu provine de la Universitatea California din Los Angeles (Eiber și Eckart, 1985) și include 55 de bolnavi. Al doilea, cuprinzînd 36 de bolnavi, aparține unui grup multiinstituțional de studiu al osteosarcomului (Link și col., 1985). După o urmărire medie de mai puțin de 2 ani, supraviețuirea liberă este de 59%, respectiv 56%, rezultate semnificative mai reduse decît de cele semnalate de Rosen.

Concluzii asupra chimioterapiei adjuvante în osteosarcom. Eficacitatea tratamentului adjuvant, pre- sau postoperator, în sarcomul osteogen încă nu poate fi precis evaluată, în pofida unor rezultate dosebit de bune obținute după 2 ani de chimioterapie agresivă în studiile lui Rosen.

Deși este o tumoare cu incidență redusă, sarcomul osteogen este o boală foarte heterogenă, putîndu-se compara în privința heterogenității cu cancerele mamare sau cu limfoamele maligne. În aceste ultime două boli, nimeni nu ar accepta trialuri adjuvante pe 10—50 de bolnavi, comparativ cu grupuri istorice de control. În sarcomul osteogen, din cele 16 trialuri prezentate în tabelul 3.XII, 4 (25%) includ mai puțin de 20 de bolnavi și în 9 trialuri numărul cazurilor este sub 50. Sarcomul osteogen nu poate fi privit, în interpretarea rezultatelor, ca un caz deosebit de

tumoare. De aceea, numai analiza datelor de viitor și publicarea completă a parametrilor de studiu vor demonstra măsura în care cele două trialuri randomizate (Eiber și col., Link și col.), vor contribui la rezolvarea problemei.

III. *Cancerul colo-rectal*

Prognosticul cancerelor colo-rectale după rezecția completă depinde de stadiul de invazie al tumorii. Foarte bun pentru cancerele care rămîn localizate la peretele intestinal (stadiul A în clasificarea Dukes), prognosticul devine nefavorabil cînd tumoarea a depășit peretele (stadiul B) și mai ales cînd sînt invadați ganglionii locali (stadiul C), situație în care 2/3—3/4 din bolnavii operați vor face o recidivă în primii ani.

În general, ratele de supraviețuire după operație au atins un platou. În ultimele două decenii, supraviețuirea la 5 ani a fost foarte puțin influențată prin operația cu intenție curativă.

Decesul survine la jumătate din cazurile operate prin metastaze la distanță, iar la cealaltă jumătate prin recidivă locală (Carter S. K., 1982).

În cancerul colo-rectal, 5-FU este citostaticul cel mai studiat, datorită faptului că s-a dovedit cel mai activ în boala avansată.

Trialuri cu 5-FU. Experiența VASAG (Veterans Administration Surgical Adjuvant Group) a comunicat 3 studii pe 1 181 de bolnavi tratați postoperator cu 5-FU (Higgins G. A., 1976), (Higgins G. A., Lee L. E., 1978). Tratamentul s-a aplicat cu două protocoale diferite. În primul protocol au intrat în studiu atît bolnavii care la diagnostic au avut o biopsie sigmoidoscopică și la care s-a aplicat iradierea preoperatorie, cît și cei fără iradiere preoperatorie. După operație au fost create 3 grupuri: A) rezecție curativă fără evidență de țesut tumoral restant sau de tumoare la marginea de rezecție; B) dovadă histologică de tumoare reziduală și C) evidență clinică de tumoare reziduală fără evidență histologică. Fiecare grup a fost randomizat fie pentru a primi 5-FU în serii de cîte 5 zile, sau fără nici un tratament adjuvant. Grupurile A și C au primit două serii chimioterapice, iar la grupul B seriile s-au repetat la intervale de 6—8 săptămîni, pînă la apariția progresiunii bolii sau pînă la deces. După o urmărire de 5 ani, supraviețuirea a fost influențată de 5-FU în fiecare din cele 3 grupuri, dar în mod nesemnificativ (tabelul 3.XIII).

TABELUL 3.XIII

Ratele de supraviețuire cu 5-fluorouracil (5-FU) la bolnavii cu cancer colo-rectal (Higgins și col., 1971 și Higgins, 1976)

Trial	Urmărire (ani)	Supraviețuire (%)	
		5—FU	Control
rezecție curativă			
5-FU (12 serii)	5	58,2	48,0
5-FU (TIP)	5	49,1	44,7
rezecție paliativă			
5-FU (serii repetate)	1,5	35,7	16,7
5-FU (TIP)	1,5	37,7	26,8

TIP = tratament intermitent prelungit

Al doilea protocol, denumit trialul de tratament intermitent prelungit (TIP) a inclus bolnavii cu cancer de colon, la care biopsia arată o mare probabilitate de recidivă postoperatorie. Semnele considerate nefavorabile au fost: a) prezența metastazelor în ganglionii limfatici; b) invazia seroasei sau a grăsimii perirectale; c) invazie vasculară sau limfatică și d) invazia unui alt organ decît colonul. Operația a avut deci un scop paliativ. Prin randomizare, bolnavii au primit 5-FU în serii de 5 zile, repetate la intervale de 6—8 săptămîni. Analiza supraviețuirii, la 1,5 ani, arată și în acest studiu o eficacitate a 5-FU, dar fără semnificație statistică (tabelul 3.XIII).

În ultimul studiu VASAG, care a început în 1973, s-a utilizat o asociere de 5 FU + MCCNU (Metil CCNU). Citostaticele au fost administrate în serii de cîte 5 zile, repetate la 6—8 săptămîni timp de 1 an. Pînă în prezent nu s-a comunicat nici un beneficiu al tratamentului în acest studiu.

În tabelul 3.XIV sînt consemnate rezultatele altor trei mari trialuri de tratament cu 5-FU.

TABELUL 3.XIV

Rezultatele unor trialuri randomizate de tratament adjuvant cu 5-FU în cancerul colorectal

Trial	Tratament	Nr. bolnavi	Supraviețuire comparativă
Lawrence și col. (1975, 1978)	5-FU intraluminal, + serii peroral, timp de 1 an, cu lot de control	203	fără diferențe semnificative
Grage și col. (1977)	5-FU intravenos săptămînal, timp de 1 an, cu lot de control	189	,,
Grossi și col. (1977)	5-FU intraluminal, cu lot de control	487	,,

Un studiu inițiat de Gastrointestinal Tumour Study Group (1985), evaluează rolul adjuvant al asocierii MCCNU + 5-FU, al iradierii postoperatorii (4 000—4 800 rads), sau ambelor metode asociate. Trialul include 227 de bolnavi operați, din care 202 sînt evaluabili după 5 ani de la tratament. Rezultatele nu demonstrează nici un avantaj cu semnificație statistică pentru chimioterapie sau pentru iradiere aplicate separat (ratele de recidivă la 5 ani sînt de 46% și respectiv 48% față de 68% la grupul de control). În schimb, există un avantaj semnificativ în cazul asocierii radio-chimioterapice (33% recidive la 5 ani). În reducerea recurenței tumorale prin radio-chimioterapie au fost interesate recidivele loco-regionale, incidența metastazelor la distanță nefiind afectată față de lotul martor.

IV. *Cancerul gastric*

Prognosticul grav al cancerului gastric, prin tendința crescută de metastazare în ganglionii regionali și de diseminare prin limfatice în pereții stomacului, impune cercetarea eficacității unui tratament adju-

vant. Într-un studiu al lui Hillon și col. (1983) pe 123 de bolnavi operați cu rezecție curativă, supraviețuirea la 1 an este de 77%, la 2 ani scade la 43% și la 5 ani este de 35%.

În prezent, singurul tratament cu potențial curativ este rezecția curativă, care îndepărtează întreaga tumoare din stomac și vecinătate, incluzînd mai ales ganglionii limfatici adiacenți. Dacă tumoarea a diseminat în ganglioni, prognosticul este destul de bun; în prezența invaziei ganglionare, boala va recidiva în trei din patru cazuri (Hillon P., Faivre J., 1983). Alte variabile prognostice asociate cu supraviețuirea la 5 ani după rezecția curativă sînt tipul histologic și gradingul tumoral. În general, evoluția bolnavilor cu cancer gastric rămîne încă nefavorabilă, deoarece, în majoritatea cazurilor, există la diagnostic date clinice sau operatorii care fac imposibilă operația curativă.

Posibilitățile de evoluție a bolnavilor cu cancer gastric au fost studiate, în Statele Unite, de Lawrence și Lawrence (fig. 3.23).

Chimioterapia adjuvantă. În multe din studiile controlate și randomizate comunicate pînă în prezent, rezultatele chimioterapiei adjuvante în cancerul gastric sînt decepționante (Douglas M. O., 1982). Majoritatea acestor studii au utilizat o monochimioterapie cu tiotepa, mitomicin-C sau cu 5-FU. Astfel, un studiu comunicat de VASAG în 1965 (cit. de Carter S. K., 1986) expune un trial randomizat, în care s-a utilizat tiotepa în doze totale de 0,8 mg/kg, administrată intraoperator, pe cale intravenoasă și intraperitoneală, precum și în primele două zile postoperator, intravenos. Evaluarea rezultatelor după 2 ani de la operație nu

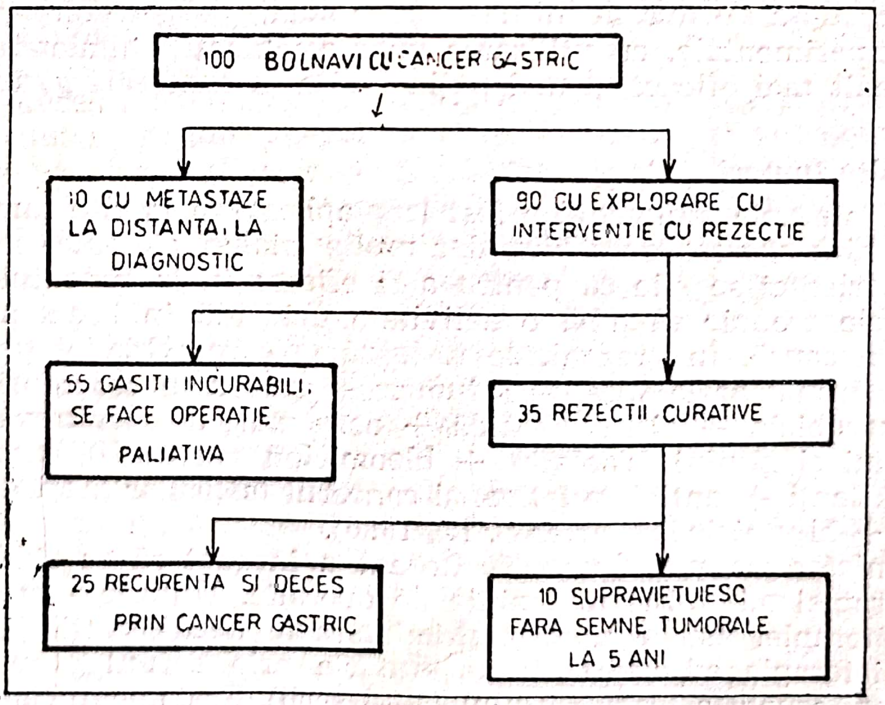


Fig. 3.23 — Evoluția după tratament pentru cancer gastric (USA) (Lawrence, 1980)

arată nici o diferență semnificativă în supraviețuirea bolnavilor tratați, față de grupul de control.

Longmire și col. (1968) comunică un trial în care utilizează de asemenea tiotepa, într-o doză mai redusă (0,6 mg/kg), după rezecția curativă. După 1 an de la tratament, supraviețuirea este semnificativ mai bună la bolnavii tratați chimioterapic, precum și la cei fără tumoare reziduală la marginea de rezecție, comparativ cu grupurile de control, dar diferențele au devenit neglijabile în următorii ani. De asemenea, s-a constatat la bolnavii fără invazie tumorală ganglionară, o rată de supraviețuire semnificativ mai bună după 3 ani, la bolnavii cu chimioterapie adjuvantă față de lotul de control (75% față de 35%). După o urmărire de 10 ani, acest studiu nu mai arată nici o diferență în supraviețuire sau în ratele de recidivă, între bolnavii tratați cu tiotepa și grupul de control (Dixon, W. J., Longmire W. P., 1971).

Un studiu cu polichimioterapie (Gastrointestinal Tumour Study Group, 1982), utilizează, prin randomizare după gastrectomia curativă, o asociere de 5-FU + MCCNU, pe timp de 2 ani. Trialul include un grup de 71 de bolnavi tratați chimioterapic în comparație cu un grup egal, fără chimioterapie. Analiza curbelor de supraviețuire după 4 ani de la operație arată un avantaj de 30% pentru grupul tratat. Chimioterapia pare deosebit de eficace în prevenirea metastazelor hepatice (5 în grupul tratat, față de 16 în grupul martor). Dar tratamentul cu citostatice în acest studiu a fost însoțit de o toxicitate calificată ca „severă" în 45% din cazuri și „cu pericol vital" în 11%.

Alte două trialuri sînt în curs de desfășurare în Statele Unite, folosind aceeași combinație de MCCNU + 5-FU (Schein și Combers cit. de Carter S. K., 1986). Rezultatele preliminare nu arată nici un efect al chimioterapiei asupra ratei de supraviețuire.

Aceste date au dus la inițierea unor studii de cercetare a noi protocoale experimentale, cu utilizarea unor combinații chimioterapice care s-au dovedit mai eficace și mai puțin toxice în cancerele gastrice avansate.

V. *Alte tumori*

Chimioterapia adjuvantă a fost larg aplicată și la alte tumori solide la adult, fără succese deosebite, dar multe trialuri sînt încă în curs. Pe baza experienței se știe că pentru a fi eficace în tratamentul adjuvant citostaticele trebuie să aibă o activitate evidentă în boala avansată a tumorii în cauză. În prezent, se testează valoarea chimioterapiei adjuvante în următoarele localizări tumorale: sarcoame osoase și de părți moi (doxorubicin + ciclofosfamidă + doze mari de metotrexat), tumori ale capului și gîtului (cisplatin + bleomicină sau 5-FU), cancerul ovarului (alkilanți + antibiomitotice) și cancerul testicular (cisplatin + vinblastină + bleomicină) (Carter S. K., 1986).

Chimioterapia neoadjuvantă. Recent a început să se studieze rolul chimioterapiei administrată înainte de operație. Utilizarea preoperatorie a chimioterapiei este denumită chimioterapie neadjuvantă și ea diferă de chimioterapia adjuvantă postoperatorie prin scopul propus și prin durata mai scurtă a tratamentului (3—4 serii). Tratamentul neoadjuvant este îndreptat împotriva tumorii primare și a diseminării regionale, ceea ce înseamnă că poate să aibă un impact asupra controlului loco-regional

Scanned with OKEN Scanner

obținut prin operația ulterioară, independent de eventuala influență pe care ar putea-o avea asupra micrometastazelor la distanță.

Tratamentul neoadjuvant permite testarea chimio-sensibilității tumorale în condiții naturale de heterogenitate și de vascularizație tumorală și în situația unui metabolism real al medicamentelor în organism, condiții care nu sînt respectate pe testele *in vitro* sau la animal. Unele studii au arătat prezența unei corelații între calitatea răspunsului imediat și caracterul favorabil al evoluției ulterioare a bolii, mai ales pentru cancerul bronho-pulmonar cu celule mici (Lenard R. E., Woo K. B., 1983) și pentru carcinoamele căilor aero-digestive superioare (Lustig R. A., Demare P. A., 1976).

Determinarea răspunsului la chimioterapia preoperatorie are o mare importanță în orientarea atitudinii terapeutice ulterioare. Dacă se dovedește eficace sau foarte eficace, chimioterapia va fi reluată, ca tratament adjuvant, după tratamentul loco-regional, cînd doza totală poate fi redusă pentru minimalizarea efectelor secundare. În schimb, dacă chimioterapia preoperatorie este ineficace, continuarea și reluarea acesteia după operație vor fi evitate, fie pentru a-i acorda bolnavului posibilitatea beneficierii de o altă tentativă chimioterapică în aceleași condiții, dar cu alți agenți, fie pentru a evita pe viitor chimioterapia, prevenindu-se astfel o toxicitate inutilă cînd tratamentul nu poate oferi un beneficiu suplimentar.

Un avantaj al chimioterapiei neoadjuvante constă în reducerea volumului și vascularizației tumorii primare, permițînd executarea operației în condiții mai ușoare. Apoi se știe că metastazele se formează din variantele celulare preexistente în tumoarea primară. Papaioannou (1984) presupune că, dacă aceste celule intră în circulație cu potențial metastatic intact în timpul manipulărilor chirurgicale, ele vor fi capabile să dea naștere unor noi metastaze. Însă această posibilitate este redusă dacă potențialul lor este diminuat sau eliminat prin chimioterapia preoperatorie.

În prezent, chimioterapia neoadjuvantă este investigată în cancerele capului și gîtului (stadiile 3 și 4), în sarcomul osteogen și sarcoamele de părți moi (Carter S. K., 1986). Tratamentul este recomandat de asemenea în cancerul mamar din stadiul II (Papaioannou A. N., 1984; Ragaz J., Baird R., 1985). În sarcomul osteogen există deja evidențe convingătoare că chimioterapia neoadjuvantă permite aplicarea unor procedee chirurgicale mai puțin radicale (Marcove R. C., 1978; Rosen G., Nirenberg A., 1982).

În cancerele capului și gîtului, s-a demonstrat că chimioterapia preoperatorie poate reduce volumul tumoral și în unele cazuri induce o regresiune clinică completă (Carter S. K., 1986).

Încă nu s-a stabilit dacă chimioterapia neoadjuvantă prelungește durata controlului local și dacă ameliorează rata de vindecare.

Bibligrafie

AHMAN D. L., PAYNE S. W. et al. — Repeated adjuvant chemotherapy after mastectomy for breast cancer. Lancet, 1978, 29, 893.

BONADONNA G., ROSSY A., VALAGUSSA P. — The CMF Program for operable breast cancer with positive axillary nodes: updated analysis on the disease free interval, site, relapse and drug tolerance. Cancer, 1977, 39 2 904—2 915.

BONADONNA G., VALAGUSSA P., ROSSI A. et al. — Multimodal therapy with CMF in resectable breast cancer with axillary nodes: the Milan Institute experience. Recent Results. Cancer Res., 1982, 80, 149—156.
BONADONNA G., — Symposium sur le bilan de la chémothérapie adjuvante des cancers. Paris, 5 et 6 mars., 1984.
BUZDAR A., GUTTERMAN J. et al. — Intensive postoperative chemoimmunotherapy for patients with stage II and III breast cancer. Cancer, 1978, 41, 1 064—1 075.
BUZDAR A. et al. — Postoperative adjuvant chemotherapy. A follow-up report. JAMA, 1979, 242, 14, 1 509—1 515.
BURCHENAL J. H. — Adjuvant therapy practice and potential. Cancer, 1976, 37, 1, 46—57.
CARTER S. K. — Adjuvant chemotherapy of osteogenic sarcoma. In Carter et al.: Principles of Cancer Treatment, 1982, 712—718. Mc Graw Hill, New York.
CARTER S. L. — Adjuvant chemotherapy of cancer. A review of its current status. Drugs, 1986, *31*, 337—367.
COOPER R. G., HOLLAND F. J. et al. — A randomized comparative trial of chemotherapy and irradiation therapy for stage II breast cancer. Cancer 1979, *44*, 793—798.
CARPENTIER J., MADDOX W. et al. — Favorable factors in the adjuvant therapy of breast cancer. Cancer, 1982, *50*, 18—23.
DE VITA Jr. V. T. — The relationship between tumours mass and resistance to chemotherapy. Implications for surgical adjuvant treatment of cancer. Cancer 1983, *51*, 1 209—1 220.
CORTES E. P., NECHELES T. F. — Adjuvant chemotherapy for primary osteosarcoma. In: Salmon and Jones (Eds), Adjuv. Therapy of Cancer 1981, pp. 201—210, New York.
DE WYS W. D. — Studies corelating the growth rate of a tumour and its metastase and providing evidence for tumour — related systemic growth-retarding factors. Cancer Research 1972, *32*, 374—379.
DIXON W. J., LONGUIRE A. P. et al. — Use of triethylene-thiophosphamide as an adjuvant to the surgical treatment of gastric and colorectal carcinoma. Annals of Surgery, 1971, *173*, 26—39.
DOUGLAS M. O. — Potentially curable cancer of the stomach. Cancer, 1982, *50*, 2 582—2 589.
Editorial: Treatment of early breast cancer. Lancet, 1984, ii: 1 193.
EILBER F. R., ECKHARDT J. — Adjuvant therapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. Proceedings of the ASCO, 1985, 4, 144.
FISHER B., SLACK H., BROSS J. — Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. Cancer, 1969, 1 071—1 080.
FISHER B., GLASS A. et al. — L-PAM in the management of primary breast cancer. Cancer, 1977, *39*, 2 883—2 903.
FISHER B., SLACK N. et al. — Ten years follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. Surg. Gynecol. Obstet, 1975, *140*, 528—534.
FISHER B., REDMOND C. et al. — Treatment of primary breast cancer with chemotherapy and tamoxifen. N. Engl. J. Med., 1981, 305, 1—6.
FISHER B., REDMOND C. et al. — Disease free survival at intervals during and following completion of adjuvant chemotherapy. Cancer, 1981, *48*, 1 273—1 280.
FISHER B., BAUER M. — Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: an NSABP update. Cancer, 1983, 52, 1 551—1 557.
Gastrointestinal Tumour Study Group: Controlled trial of adjuvant chemotherapy following curative resection for gastric cancer. Cancer, 1982, *49*, 1 116—1 122.
Gastrointestinal Tumour Study Group: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. New Engl. Journ. of Med., 1985, *312*, 1 465—1 472.
GLUCKSBURG H., RIVKIN S. E. et al. — Combination chemotherapy (CMFVP versus L-PAM) for operable breast cancer with positive axillary nodes. Cancer, 1982, *50* 423—434.
GREENE H. S. N., HARVEY K. E. — The inhibitory influence of transplanted hamster lymphome on metastasis. Cancer Research, 1960, 20, 1 094—1 100.

ROSENBERG S. A., SUIT H. et al. — Sarcomas of the soft tissue and bone. In: De Vita et al. (Eds) Principles and Practice of Oncology.
ROCKETTE H. E., REDMOND C. K. et al. — Impact of randomised clinical trials of primary breast cancer. Controlled Clinical Trials 1982, *3*, 209—225.
ROSSI A., BONADONNA G. et al. — Multimodal treatment in operable breast cancer: five-years results of the CMF programme. Brit. Med. Journ., 1981, *282*, 1 427—1 431.
SCHABEL F. M. Jr. — Animal models as predictive systems. Cancer Chemotherapy. Fundamental Concepts. Chicago, Year Book Med., 1975, *323*—*335*.
SKIPPER H. E. et al. — Experimental evaluation of potential anticancer agents. Cancer Chemother. Rep., 1964, 35, 1—111.
STEWART J., RUBENS A. et al. — Steroid receptors and prognosis in inoperable breast cancer. Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1983, 19, 138—1 387.
TANCINI G., BONADONNA G. et al. — Adjuvant CMF in breast cancer: comparative 5-years results of 12 versus 6 cycles. J. Clin. Oncol., 1983, 1, 2—10.
VEITH F., PICCO C. — Cancer du sein, pronostic histologique sur matériel biopsique. Bull. Cancer 1977, *64*, 537—556.
WALT A. et al. — The surgical implications of estrophile protein estimations in carcinoma of the breast. Surgery, 1976, 80, 506—512.
WILCOX W. S. — The last surviving cancer cell. The chances of killing it. Cancer Chemother. Rep., 1966, 50, 541—542.
ROSSEN G., NIRENBERG A. — Chemotherapy for osteogenic sarcoma: An investigative method, not a recipe. Cancer Treat. Rep., 1982, 66, 1 687—1 697.

3.5. Complicațiile chimioterapiei citostatice

I. CHIRICUȚĂ, V. MÂRZA

3.5.1. Complicații paralele cu aplicarea chimioterapiei citostatice — 181
Complicații digestive — 181
Depresiunea medulară — 183
Imunosupresia indusă de citostatice — 184
Alte complicații paralele cu chimioterapia sau imediat ulterioare — 185
3.5.2. Complicații tardive ale chimioterapiei citostatice — 187
Neurotoxicitatea — 187
Tulburări neurovasculare — 187
Complicațiile pulmonare ale citostaticelor — 188
Toxicitatea hepatică — 189
Toxicitatea cardiacă — 189
Insuficiența renală acută asociată tratamentului citostatic — 191
Disfuncția în sfera gonadală după chimioterapia citostatică — 193
3.5.3. Posibilitatea inducerii unui nou cancer prin tratamentul cu citostatice — 196

Rezultatele favorabile obținute în ultimele trei decenii prin utilizarea chimioterapiei citostatice și mai ales prin utilizarea agenților noi descoperiți (antracicline, cisplatinum) sau a unor combinații de citostatice în cazuri în care cancerul a devenit o boală sistemică (metastazare), precum și în unele localizări și forme histologice altădată absolut inabordabile (ca de exemplu tumoarea Wilms, majoritatea afecțiunilor maligne de sistem, sarcoamele țesuturilor moi, tumorile testiculare, coriepitelioame etc.) au impus chimioterapia care se practică în prezent în mai mult de 40% din toate tratamentele care se aplică în boala canceroasă.

Citostaticele acţionează asupra biosintezei proteice, tulburînd aparatul genetic celular. Această acţiune, care ţinteşte celulele neoplazice, atinge deopotrivă toate sistemele celulare cu creştere rapidă din organism: sectoarele hematopoietic şi de apărare, digestiv şi hormonal constituind substratul fiziopatologic al accidentelor şi complicaţiilor chimioterapiei citostatice.

Deci complicaţiile tratamentului cu substanţe chimice antimitotice, fie că sînt izolate, fie complexe, afectînd mai multe sectoare din organism, au ca etiopatogeneză acţiunea toxică a acestor medicamente, pe care o adresăm intenţionat celulelor tumorale, a căror diviziune căutăm să o oprim şi care implicit afectează şi celulele normale din organism.

Întregul complex de simptome care apare în organismul bolnavilor purtători de neoplazie, trataţi cu citostatice, ca rezultat al agresiunii neselective a acestor substanţe, formează aşa-numita „boală citostatică", denumire dată prin analogie cu „boala de iradiere". Ea are în vedere un grup de sindroame comun majorităţii preparatelor antitumorale utilizate, în care sindromul de insuficienţă hematopoietică, tradus prin leucotrombopenia periferică, apare de obicei pe prim plan.

Tratamentul cu citostatice presupune doze mari, singurele eficiente. Acestea sînt foarte apropiate de cele toxice sau letale. Citostaticele intrate în uzul clinic, pînă în prezent nu au calitatea de a leza selectiv celulele tumorale, fără a afecta celulele normale din organism. De aceea, boala citostatică, de intensitate diferită, moderată sau severă, este totdeauna prezentă şi paralelă cu fiecare tratament cu citostatice.

În ordinea gravităţii, efectul depresiv asupra hematopoiezei şi sectorului imunologic al organismului, este cel mai important. Chimioterapia citostatică poate induce insuficienţă medulară care să ducă la deces. De asemenea, leucopenia şi imunosupresia pot să ducă la septicemii care pun în primejdie viaţa bolnavului. În timpul desfăşurării tratamentului, reacţiile adverse digestive (greţurile şi vărsăturile) sînt cele mai chinuitoare pentru bolnav. Se mai adaugă căderea părului care este o traumă psihică pentru cei mai mulţi bolnavi, ca şi consecinţele chimioterapiei citostatice în sfera gonadală.

În chimioterapia citostatică există însă şi un spectru de tulburări cumulative de organ, care pot fi mai greu sesizate clinic şi cu ajutorul laboratorului şi care de multe ori sînt diagnosticate în stadiul ireversibil.

De aceea se impune cunoaşterea amănunţită a întregului cortegiu de fenomene adverse, complicaţii şi accidente ale chimioterapiei citostatice.

Nu există la ora actuală posibilitatea unui tratament profilactic care să elimine complet apariţia de complicaţii datorită administrării citostaticelor. În schimb, poate fi supravegheată atent desfăşurarea tratamentului citostatic şi pot fi ţinute sub control, pot fi combătute şi tratate toate reacţiile adverse ce survin.

Complicaţiile consecutive tratamentului citostatic sînt complexe şi ţin de mai mulţi factori: în primul rînd natura substanţei folosite, intervalul curelor de tratament, asociaţiile terapeutice folosite, apoi starea bolnavului (apreciată prin indicele de performanţă Karnowski), vîrstă, iradieri anterioare sau consecutive, stadialitatea clinică, precum şi sensibilitatea bolnavului, idiosincrazia la drog etc.

Efectele secundare ale chimioterapiei cu citostatice pot fi clasificate, în funcţie de modul de survenire, în imediate şi tardive. De asemenea, ele pot fi împărţite, în funcţie de organele şi ţesuturile afectate, precum şi de agenţii citostatici întrebuinţaţi.

Descrierea fenomenelor adverse determinate de chimioterapia antitumorală se face în funcţie de gravitate şi modul de survenire: în timpul administrării tratamentului sau imediat după terminarea seriei de tratament, iar o altă categorie este formată de complicaţiile care survin tardiv, legate de cele mai multe ori de diferite organe sau aparate.

În tabelul 3.XV, sînt expuse complicaţiile determinate de agenţii citostatici, precum şi sectoarele afectate din organism.

TABELUL 3.XV

Efectele secundare ale citostaticelor (Mathé, 1976; Brunner şi Negel, 1979; Fischer şi Preiss, 1981 şi experienţa Institutului Oncologic Cluj-Napoca)

Agenţi medicamentoşi		Efecte secundare
(A) *Antimetaboliţi*	— *agenţi antifolici* 1. Metotrexat MTX A-Metopterină Antifolan	— Toxicitate digestivă, ulceraţii ale mucoaselor, diaree, vărsături — Toxicitate mieloidă (reversibilă) — Toxicitate hepatică (icter, fibroză) — Toxicitate pulmonară (episoade acute, caracter alergic) — Toxicitate cutanată, erupţii, pigmentare, alopecie — Toxicitate la mucoase, conjunctivite vulvite, vaginite — Toxicitate renală — Osteoporoză
	— *analogi ai purinelor* 2. 6-Mercaptopurină 6-MP Purinethol	— Imunosupresor — Toxicitate: mieloidă, digestivă, hepatică (colostază), cutanată (erupţii)
	3. Tioguanina 6-TG	— Ca şi 6-Mercaptopurina
	— *analogi ai pirimidinelor* 4. 5-Fluorouracil 5-FU Ftorafur	— Toxicitate digestivă: ulceraţii bucale, greţuri, vărsături, diaree, enterite — Toxicitate mieloidă — Alopecie — Hiperpigmentare — Ataxie cerebeloasă (excepţional)
	5. Citozinarabinozida CAR Cytarabine Cytosar	— Toxicitate digestivă: greţuri, vărsături, stomatite, ulceraţii gastroduodenale, diaree — Cefalee, febră — Toxicitate mieloidă — Convulsii

Scanned with OKEN Scanner

(Continuare tabelul 3.XV)

Agenți medicamentoși		Efecte secundare
(A) *Antimetaboliți*	— *alți inhibitori ai sintezei acizilor nucleici*	
	6. Hidroxiureea	— Hiperuricemie și azotemie
	— *inhibitori ai sintezei proteice*	
	7. L-Asparaginaza ASP	— Șoc alergic — Toxicitate hepatică — Febră — Grețuri, vărsături — Hipoglicemie — Somnolență — Comă (posibilitate de toxicitate neurologică cumulativă cu vincristina) — Pancreatită acută
(B) *Agenți alchilanți*	1. Clorambucilul CAB Cloraminofen Leukeran	— Dureri abdominale — Toxicitate mieloidă — Amenoree, azoospermie — Grețuri, vărsături (rar) — Alopecie
	2. Ciclofosfamida CPM Endoxan Cytoxan, CTX Clafen	— Toxicitate medulară (la 6—12 zile; revenire la 15—21 zile) — Trombocitopenie — Cistită acută hemoragică — Imunosupresie — Amenoree, azoospermie — Grețuri, vărsături
	3. Melfalanul MPH Melphalan L-sarcolysin Alkeran Levofalan	— Toxicitate medulară tîrzie — Ulcerații ale mucoasei bucale
	4. Trietilenmelamina TEM	— Toxicitate mieloidă întîrziată, poate antrena aplazii ireversibile
	5. Tiotepa TTP Triethylen-tiofosforamidă Girostan	— Toxicitate medulară, leucopenie maximală în zilele 6—12 după injectare. Riscul aplaziei medulare. — Fără vărsături dacă se administrează intramuscular
	6. Busulfanul BSF Myleran	— Toxicitate mieloidă — Amenoree — Atrofie testiculară — Pigmentare cutanată — Fibroză pulmonară — Sindrom pseudoaddisonian
Droguri acționînd parțial sau probabil prin alchilare	7. Dibromomanitol DBM Myelobromol	— Toxicitate mieloidă
	8. DTIC (DIC) Déticène	— Grețuri, vărsături uneori prelungite — Toxicitate medulară (trombocitopenie la 1—2 săptămîni după tratament) — Sindrom gripal (febră, mialgii)

Agenți medicamentoși		Efecte secundare
	9. Procarbazina PCZ Natulan	— Grețuri, vărsături (se ameliorează cu meprobamat) — Toxicitate mieloidă — Febră — Toxicitate neuropsihică: stare depresivă (accentuată prin administrare de fenotiazine), parestezii — Sindrom de flush declanșat la ingerare de alcoolice
Nitrozouree	10. BCNU Carmustin 11. CCNU Lomustin	— Grețuri, vărsături — Toxicitate medulară retardată (4—6 săptămîni) — Toxicitate hepatică — Azotemie — Fibroză și infiltrate pulmonare
Compuși ai metalelor grele	12. Cis-platina DDP Cis-diamino-dicloroplatina Romcis	— Toxicitate medulară — Reacții adverse digestive (vărsături) — Neuropatie periferică — Ototoxicitate — Nefropatie tubulară acută
(C) *Antibiotice antitumorale*	1. Actinomicina D ACD Dactinomicina Cosmogen	— Toxicitate gastrointestinală, grețuri, vărsături, stomatite, diaree — Toxicitate mieloidă — Alopecie — Erupții cutanate — Eritemul teritoriilor iradiate — Febră
	2. Daunorubicina DRB Rubidomicina Daunomicina Cerubidina	— Toxicitate medulară foarte ridicată — Toxicitate cardiacă
Grupul antraciclinelor	3. Adriamicina ADM Doxorubicina Adriblastina Farmorubicina	— Alopecie — Toxicitate mieloidă marcată — Ulcerații bucale — Reacții locale și venoase — Toxicitate cardiacă (precoce: tulburări de ritm; tardive: decompensări greu reversibile)
	4. Mitramicina MTM	— Toxicitate digestivă (grețuri, vărsături, anorexie) — Iritație venoasă — Toxicitate mieloidă — Toxicitate hepatică și renală — Hipocalcemie — Hemoragii prin tulburarea sintezei factorilor coagulării
	5. Mitomicina C MTC	— Toxicitate medulară marcată (mai ales trombocitară) — Reacții locale, escare, tromboflebite — Ulcerații bucale și digestive — Alopecie

(continuare tabelul 3.XV)

Agenţi medicamentoşi		Efecte secundare
	6. Bleomicina BLM	— Febră, erupţii (diminuate prin antihistaminice) — Leziuni cutanate caracteristice (coate, genunchi) — Pigmentarea pielii — Alopecie — Ulceraţii bucale şi vulvare — Fibroză pulmonară
(D) *Alcaloizi din plante*	Agenţi izolaţi din *Vinca Rosea* 1. Vinblastina VBL Vincaleucoblastina Velbé	— Greţuri, vărsături, constipaţie — Cefalee, astenie, parestezii — Flebite, trombocitoză — Alopecie — Neutropenie — Scăderea reticulocitelor
	2. Vincristina VCR Leucocristina Oncovin	— Neurotoxicitate periferică — Sindrom pseudoocluziv (ileus paralitic) — Atonie vezicală — Alopecie — Neutro- şi trombopenie — Escare — Hiponatremie

*
* *

3.5.1.
Complicaţii paralele cu aplicarea chimioterapiei citostatice

(a) *Complicaţii digestive*. Dintre efectele secundare imediate, greţurile şi vărsăturile apar la scurt interval de la administrarea citostaticelor. Între antiemeticele care există pentru uzul de fiecare zi, emetiralul şi torecanul se administrează încă înainte de începerea injectării sau administrării orale a citostaticelor. Uneori aceste reacţii adverse digestive pot fi stăpînite în oarecare măsură injectînd papaverină, alteori vărsăturile pot fi reduse prin injecţii de plegomazină (largactil).

Antiemeticele standard nu rezolvă însă aceste fenomene adverse digestive, greaţa şi vărsăturile, care pe lîngă faptul că sînt greu de suportat de către bolnavi, pot determina complicaţii severe ca: deshidratare, alcaloză şi denutriţie, complicaţii care angajează şi mai mult organismul debilitat al bolnavului canceros. Datorită acestor complicaţii digestive, unii bolnavi amînă sau refuză chiar tratamentele citostatice potenţial eficiente.

Mecanismele emezei citostatice nu sînt bine cunoscute. S-a dovedit că antiemeticele active blochează în principal doar unul din cei trei neuroreceptori (dopaminic, histaminic şi colinergic) neurotransmiţători în

creier (Perouthka și Snyder, 1982). De aceea, s-a imaginat utilizarea unor combinații de antiemetice cu mecanisme de acțiune diferite. O astfel de combinație, conținînd 5 agenți medicamentoși și anume: metoclopramidă (reglan), tiothyperazină (torecan), difenhydramină (antihistaminic de sinteză), dexametazonă și diazepam, a fost utilizată de Kessler și col. (1986), care au obținut un control complet (adică fără grețuri și vărsături) la 45% din bolnavii care au primit chimioterapie foarte emetică (cis-platinum) și reducerea importantă a acestor fenomene de emeză la 72% din bolnavii cărora li s-a aplicat acest tratament înainte de administrarea citostaticelor.

Metoclopramidul este un antagonist puternic al dopaminei și în același timp un stimulator al motilității tubului digestiv, prevenind atonia gastrică asociată cu senzația de greață. Torecanul este și el un blocant al dopaminei și este mai puțin sedativ comparativ cu alte fenotiazine. Din grupul antihistaminicelor, difenhydramina este cel mai puternic antiemetic și previne fenomenele extrapiramidale care pot fi induse de torecan și metoclopramid. Utilitatea diazepamului este datorată atît proprietăților antiemetice, cît și efectului anxiolitic. S-a arătat în ultimul timp că dexametazona și metilprednisolonul au efecte antiemetice pronunțate dacă sînt utilizate în doze mari, fără toxicitate semnificativă dacă sînt utilizate pe termen scurt. În secția de oncopediatrie a Institutului nostru, s-a testat un asemenea tratament prin administrarea unui cocktail antiemetic într-o singură priză anterioară ingestiei de citostatice sau perfuzării acestora, eventual cu repetarea acestui cocktail după administrarea citostaticelor, conform următorului protocol:

1) metoclopramid 0,6—0,8 mg/kg (peroral sau injectabil intramuscular, intravenos)
2) torecan 1/4—1 drajeu sau 1/2—1 fiolă (în raport cu vîrsta)
3) diazepam 0,5—1 mg/kg (peroral)
4) romergan 0,5 mg/kg (peroral)
5) superprednol 0,1—0,2 mg/kg (peroral)

Cei mai mulți bolnavi din acest lot au făcut tratament cu citostatice puternic emetizante. S-au obținut rezultate bune sau excelente (controlul total al fenomenelor digestive) în 75% din aceste tratament (Ciuleanu, Neamțu).

Alte complicații ale aparatului digestiv. După MTX, dar și după ADM și 5-FU, pot să apară *stomatite* și *esofagite,* mai ales cînd aceste teritorii au fost iradiate anterior. Tratamentul citostatic trebuie suprimat și aplicat un tratament local, cu tamponări cu glicerină boraxată, albastru de metilen și chimioterapia se reia la cedarea completă a stomatitei.

Diareea survine după 5-FU și MTX, dar și după cytosin-arabinosid și bleomycin și de asemenea obligă la întreruperea tratamentului citostatic. Se tratează prin regim alimentar și rehidratare.

În cortegiul multiplelor efecte și fenomene induse în organism prin chimioterapia citostatică, în Institutul nostru s-a stabilit că permeabilitatea barierei digestive crește sub acțiunea citostaticelor; în sîngele venei porte pot fi izolați germeni enterali. În două observații clinice din cazurile Institutului, s-au constatat complicații septice cu enterobacterii, după aplicarea unei chimioterapii intensive (Chiricuță și col. 1965).

Scanned with OKEN Scanner

Inspirate din aceste observaţii clinice, în Institut au fost făcute cercetări pe animale, care au constatat, prin determinarea germenilor în circulaţia portală, creşterea numărului acestora după administrarea citostaticelor prin slăbirea barierei digestive (Chiricuţă, Galatâr, Mureșian), reproducînd constatările observaţiilor clinice menţionate.

(b) *Depresiunea medulară.* Efectul depresiv asupra hematopoiezei constituie un fapt şi un indice obiectiv de activitate a citostaticelor. Substanţele citostatice exercită o acţiune direct toxică chimică asupra măduvei, determinînd o inhibiţie a celor trei sectoare: granulocitar, trombocitar şi eritrocitar.

Substanţa antiblastică exercită această acţiune asupra cromatinei nucleare, asupra cromosomilor şi asupra metabolismului tuturor elementelor constituante ale nucleului şi citoplasmei, avînd drept consecinţă tulburări în desfăşurarea mitozei.

S-a stabilit însă prin lucrările lui Bruce și col. (1966) apoi Van Putten și col. (1972) că citostaticele nu afectează decît celulele în ciclu celular (agenţi dependenţi de ciclu) sau numai celulele într-o anumită fază a ciclului (agenţi fazodependenţi) și nu au acţiune asupra celulelor în G_0. Un număr de celule medulare (șuse, aproximativ 15%) se găsesc în G_0, fiind cruţate de acţiunea citostaticelor, constituind un capital care va intra în ciclu și va reface populaţia măduvei.

Dacă tratamentul citostatic este administrat în continuare, pot fi distruse și aceste celule intrate în ciclu prin proliferarea compensatoare a măduvei oaselor declanșată de citopenia sangvină. Este posibilă astfel și este descrisă aplazia totală cu golirea completă a măduvei de conţinutul ei celular, ducînd la deces. Din contră, aplicarea tratamentelor citostatice, scurte, intermitente chiar și în doză mare, ar respecta, cel puţin teoretic, acest capital, această rezervă permiţînd repetarea curelor acute de citostatice, la intervale determinate (4—6 săptămîni), timp îndelungat, luni și ani.

Dinamica modificărilor medulare în timpul tratamentului citostatic arată mai întîi o inhibiţie în faza bazofilă a eritropoiezei (proeritroblaști și eritroblaști bazofili) și ulterior o blocare a granulopoiezei în stadiul promielocitar cu celule încărcate cu granulaţii toxice (Macavei, 1966). Scăderea leucocitelor și trombocitelor are loc după cîteva zile sau chiar la 10 pînă la 16 zile după tratament. După tratament cu melfalan, depresia medulară se instalează mai tîrziu, la 2 chiar 3 săptămîni, cu o revenire la normal după 4—6 săptămîni. La fel și în cazurile tratate cu BCNU și CCNU. De asemenea, depresii medulare tardive se întîlnesc după DTIC (Fischer, 1981) la 3—4 săptămîni, cu revenire la 6 săptămîni.

În majoritatea cazurilor, procesul de inhibiţie medulară este reversibil spontan sau sub tratament stimulator sau substitutiv (transfuzii). Există un contrast în multe cazuri între starea clinică bună și citopenia pronunţată. Am înregistrat și la cazurile Institutului nostru, bolnavi avînd numai 600 leucocite la periferie și 20000—50000 trombocite, care nu au avut nici cele mai neînsemnate manifestări clinice. Redresarea hematologică are loc treptat, destul de rapid ca bolnavul să-și dea seama prin ce pericol a trecut. Bineînţeles că există cazuri cu simptome clinice grave (mai ales hemoragice), uneori greu de stăpînit. De aceea tratamentul citostatic trebuie administrat în primul rînd sub un control riguros

Scanned with OKEN Scanner

al hemogramei. Dozele chimioterapiei citostatice se înjumătățesc cînd leucocitele coboară la 3000/mmc și tratamentul se suprimă cînd leucopenia ajunge la 2000/mmc. În timpul acestui tratament cu citostatice organismul trebuie protejat cu vitamine (între care vit. B_4) și hematostimulatoare ca leucotrofina (un extras de timus cu efect stimulator al limfocitelor și leucocitelor) și produsele indigene trofopar și leucogen.

Deosebit de important este tratamentul substitutiv cu preparatele de sînge. Este în mod special indicat să se utilizeze masa eritrocitară sau concentratul trombocitar și în caz de leucopenie severă concentratul leucocitar, tendința actuală fiind să nu se facă transfuzii de sînge integral.

Tratamentele energice citostatice (ca de exemplu administrarea locoregională de doze unice masive de citostatic) sînt precedate de prelevare de sînge medular (recoltat din creasta iliacă cu o zi înainte de administrarea de citostatic). Sîngele medular păstrat la frigider, se va injecta în ziua următoare administrării citostaticului. Acest procedeu stă la dispoziție pentru o practică uzuală.

În servicii foarte specializate și bine utilate, se practică (mai ales în hemopatii maligne) grefa de măduvă autoloagă și omoloagă.

Trombocitopenia nu condiționează în mod exclusiv apariția sindromului hemoragipar. Se pot întîlni trombocitopenii chiar sub 50000/mmc fără apariția de hemoragii sau alteori din contră, purpura și hemoragiile mucoaselor sînt prezente la bolnavi la care numărul trombocitelor este superior cifrei de 100000/mmc. Survine și alterarea calitativă a elementului plachetar și un deficit al factorilor plasmatici ai coagulării în urma lezării hepatice, precum și creșterea permeabilității capilare. Tulburările de coagulare pot să survină sub două forme: tendință trombotică și tendință hemoragică. Aceste două tendințe sînt în echilibru, care poate fi foarte ușor deranjat, la canceroși (Miller, 1967); unul din factorii care pot induce acest deranjament este chimioterapia citostatică.

După tratamentul cu vinblastin, s-au observat și publicat cazuri de trombocitoză (peste 700000 mmc, chiar peste 1000000/mmc unele din acestea asociate cu flebită (Hwang, 1969).

După cum s-a mai menționat, leucopenia este primul substrat fiziopatologic al complicațiilor infecțioase. Se asociază și efectul imunosupresiv al citostaticoterapiei. În afara posibilității de a proteja tratamentul citostatic împotriva infecțiilor prin antibiotice, s-a imaginat și au fost realizate condiții care să elimine complet din jurul bolnavilor contactul cu germeni, în „camerele sterile și izolate" în serviciul profesorului Mathé la Villejuif. Metoda nu s-a putut impune, fiind prea costisitoare, cu funcționalitate foarte complicată și fără eficiența sperată. Depresiunii hematologice i se asociază efectul imunosupresiv al chimioterapiei citostatice.

c) *Imunosupresia indusă de citostatice*. Toate medicamentele citostatice curente sînt imunodepresoare sau imunosupresoare, deci deprimă sau suprimă răspunsul imun al organismului. Acest efect asupra imunității este independent de efectul medulodepresiei, căci există agenți citostatici care nu ating măduva, dar sînt intens supresoare ale imunității (de exemplu L-asparaginaza, corticosteroizii). Calitatea de imunosupresor (pornind de la 6-mercaptopurină în 1958, imuran în 1961) a făcut ca citostaticele să fie utilizate intens în bolile imunologice și transplante de

organe. Citostaticele acţionează asupra celulelor în ciclu mitotic, indiferent dacă acestea sînt normale sau maligne, de aceea, ele atacă limfocitele direct implicate în procesul imun, limfocitele găsindu-se în proliferare ca urmare a contactului lor cu antigenul tumoral. După ce limfocitele se maturizează şi se diferenţiază în celulele efectoare, ele nu mai sînt afectate de citostatice. Efectul imunosupresiv al citostaticelor se manifestă atît la nivelul imunităţii umorale (anticorpi), cît şi la nivelul imunităţii celulare.

Consecinţele imunodepresiei citostatice şi a granulopeniei sînt:

I. Apariţia de infecţii exogene, virale, bacteriene, micotice sau parazitare şi reactivarea unor infecţii latente.

II. Scăderea apărării imune antitumorale, influenţînd negativ evoluţia bolii canceroase (recidive, metastaze). Cu toate că nici o ipoteză nu oferă un argument puternic pentru un rol semnificativ al imunităţii specifice în limitarea creşterii tumorale, imunosupresia este importantă pentru acest rol, iar efectul imunosupresiv al chimioterapiei citostatice este în prezent un lucru admis. Pericolul unei scăderi a rezistenţei imunologice este un anumit hazard binecunoscut al chimioterapiei citostatice în cancer, atunci cînd acest tratament este prelungit (Penn I, 1974).

III. Posibilitatea inducerii unui al doilea cancer prin chimioterapia citostatică (aspect care va fi analizat aparte).

Privitor la favorizarea infecţiilor, această complicaţie este redutabilă şi de multe ori cauza decesului bolnavilor care fac chimioterapie intensivă.

Relativ la faptul potrivit căruia citostaticele pot să anuleze acţiunea antitumorală prin efectul lor imunodepresor, s-au constatat unele particularităţi ale efectelor citostaticelor la bolnavii canceroşi şi anume: s-a observat că după cure intense dar scurte de chimioterapie are loc într-o primă fază o scădere marcată a răspunsurilor imune. După perioada de tratament, la 2—3 zile se poate evidenţia o a doua fază, în care răspunsurile imune revin, chiar are loc o creştere a amplitudinilor reacţiilor imune, depăşind valorile care erau înaintea perioadei de tratament. Această suprarevenire (imunologic overshoot) a fost observată de mulţi autori (Mathé, 1975; Braun, 1980; Harris, 1981; Crişan, 1983). Creşterea semnificativă a răspunsurilor imune după polichimioterapie a fost observată şi în cazul bolilor maligne de sistem (Mathé, 1975). În acest fel se poate observa că tratamentele eficiente cu citostatice sînt capabile să reverseze anergia la unii din bolnavii cu forme avansate de cancer, aducînd aproape la normal imunitatea de tip celular. Mecanismele prin care citostaticele cu toată calitatea lor de imunosupresoare reuşesc revenirea la normal a reactivităţii imune la bolnavii canceroşi, nu sînt elucidate.

Problema este complexă şi sînt în curs numeroase studii care să aducă unele lămuriri, explicaţii şi amănunte pe un plan mai larg, privind interrelaţia chimioterapiei şi a imunocompetenţei, precum şi a posibilităţilor de combinare a chimioterapiei şi imunoterapiei.

d) *Alte complicaţii paralele cu chimioterapia sau imediat ulterioare.* Simptome din partea sistemului nervos de diferite grade însoţesc de obicei tratamentele cu citostatice. Întîlnim adesea somnolenţă, cefalee sau

Scanned with OKEN Scanner

stări de agitație. Doze mici de tranchilizante ameliorează de obicei aceste simptome.

— *Vincristina* afectează sistemul nervos periferic, determinînd tulburări sensitive sau motorii, care apar tardiv, la săptămîni sau luni după începerea tratamentului. Poate însă să acționeze și imediat după începerea tratamentului sau paralel cu tratamentul, asupra sistemului nervos vegetativ, determinînd încetinirea tranzitului intestinal, constipație, ileus paralitic, tulburări micționale sau atonia vezicii (Gottlieb, 1971), alterarea nervilor cranieni, diplopie, pareză facială, tulburări de deglutiție (Fröhlich, 1985). Se impune suprimarea citostaticului în prezența acestor complicații.

— *Procarbazina* în doze mari poate să inducă diferite tulburări psihice ca agitație sau depresie, sau încetinirea reflexelor, parestezii, mialgii, care se accentuează prin administrarea derivatelor fenotiazinice. Se interzice alcoolul.

— *5 FU* în doze zilnice mari (peste 2 g pe zi) poate să inducă simptome de afectare a creierului mic cu ataxie, vertij, tulburări de vorbire.

— În timpul tratamentului cu *L-asparaginază* s-a descris o toxicitate acută letargică, cu somnolență sau stupoare și comă;

— *Metotrexatul* dă fenomene toxice în administrarea intratecală: meningism trecător, paralizii sau parestezii trecătoare, leucoencefalopatie (Norrel, 1974). Administrarea intraventriculară a provocat uneori tulburări grave mintale (Fischer, 1981).

— *Endoxanul și Ifosfamida* în doze mai mari de 1 g/m^2 poate determina cistită hemoragică (Goldman, 1970). Un medicament util în combaterea acestei complicații este urotimexanul. Au fost publicate fibrozarea și telangiectazia vezicii urinare după tratamentul îndelungat endoxanic (Johnson, 1971).

— *Bleomicina* poate determina erupții cutanate ca și 5 FU (acestea apar excepțional de rar după endoxan sau adriamicină). Tratamentul trebuie oprit. După administrare de actinomicină D sau adriamicină pot să apară în zonele anterior iradiate leziuni care să ducă pînă la necroză tegumentară.

— Căderea părului, parțială sau pînă la aleopecie completă, poate să apară după toate tratamentele cu agenți citostatici (imediat sau la 2—4 săptămîni), dar mai ales (aproape obligator) după agenți din grupul antraciclinelor (adriblastin). Uneori apare după endoxan sau vincristină. Unele încercări de evitare a acestei dezagreabile complicații cu diferite pălării constrictive aplicate în timpul administrării adriamicinei pentru a feri pielea capului din calea citostaticului adus de circulație, sau prin vasoconstricția regiunii prin hipotermie, nu au fost încununate de succes. Important este că după cîteva luni are loc o nouă creștere a părului.

— Febra poate să apară mai cu seamă în cadrul tratamentului cu bleomicină, DTIC, BCNU, natulan (Jones, 1972), vincristină și L-asparaginază. Au fost descrise chiar decese prin hiperpirexie după bleomicină (Fischer, 1981).

Tratamentul cu citostatice, care expune bolnavul la complicații și accidente severe, trebuie administrat în condiții de foarte atentă supraveghere. De la început bolnavii trebuie cercetați minuțios în privința stării lor hematologice și imunologice și a echilibrului biologic general.

Combaterea intoleranței digestive cu antispastice și antiemetice este un tratament paralel obligator administrării de citostatice, iar depresiunea hematologică sau susceptibilitatea la infecții pretind un tratament antibiotic, vitaminic, roborant, precum și includerea transfuziilor în programul aplicării fiecărei serii de chimioterapie.

Aceste fenomene adverse menționate sînt de obicei paralele cu administrarea tratamentului, dar este necesară urmărirea bolnavilor în continuare după seria de chimioterapie pentru surprinderea unor complicații tardive.

De aceea, aplicarea unui tratament cu citostatice trebuie supravegheată minuțios, cazurile bine selecționate, dozele calculate corespunzător, corectitudinea condițiilor de tratament constituind o profilaxie a complicațiilor tardive.

3.5.2.
Complicațiile tardive ale chimioterapiei citostatice

Reacțiile adverse cele mai dramatice ale chimioterapiei citostatice sînt de obicei paralele cu administrarea tratamentului, sau survin imediat după încheierea seriei de tratament, manifestîndu-se asupra organelor cu proliferarea celulară rapidă. Citostaticele afectează și celulele foarte diferențiate ale parenchimelor organelor vitale. Unele aspecte particulare de suferință ale acestora sînt legate de anumite citostatice. Aceste efecte secundare sînt importante mai ales pentru bolnavii cu remisiuni de lungă durată, precum și la bolnavii la care tratamentul citostatic s-a făcut în scop imunosupresiv.

a) *Neurotoxicitatea* — *Vincristina* este puternic neurotoxică. Cel mai afectat este sistemul nervos periferic, la săptămîni și luni de la începerea tratamentului. Sînt afectate reflexele vizuale, apoi cele de la membrele inferioare. Survin tulburări de sensibilitate și motorii, care toate retrocedează incomplet.

— Dozele mari de derivați de *hidroxiuree,* întrebuințate în tendința ameliorării rezultatelor terapeutice, au condus la encefalomielopatie cu leziuni severe distructive ale creierului (necroză de tip fibrinoid a substanței cerebrale evidențiată la necropsie; Bürger, 1981).

— Ototoxicitatea *cisplatinului* a fost comunicată de Fleming în 1983. Neurotoxicitatea oftalmologică și periferică după cisplatinum a fost comunicată în 1980 de autori de la Institutul din Essen, Becker și col. După 7 cure cu cisplatinum o femeie de 57 de ani cu un carcinom metastatic a manifestat parestezii ale extremităților superioare și inferioare și diminuarea acuității vizuale bilateral. Aceste simptome au cedat după 7 săptămîni, dar s-au intensificat după o nouă aplicare de cisplatinum, demonstrînd că acest medicament a fost agentul cauzal al neuropatiei periferice și toxicității oftalmologice.

b) O altă categorie de tulburări și anume *tulburări neurovasculare,* o constituie cazurile clinice de sindrom Raynaud, survenite după polichimioterapia citostatică aplicată la bolnavi cu tumori testiculare maligne, în special asocierea de bleomicină și vinblastină (Scheulen, Schmidt, 1982). În statistica acestor autori, din 271 de bolnavi tratați cu scheme

de citostatice conținînd bleomicină și vinblastină, la 8 bolnavi (3%) au fost constatate în timpul tratamentului (2 bolnavi) sau la un an după tratament în perioada de remisiune oncologică (6 bolnavi), manifestările sindromului Raynaud (simetric la degetele mîinilor). Ca doze critice cumulative sînt menționate 10 mg bleomicină/kilocorp (doză totală) și 2 mg/kilocorp doză totală pentru vinblastină. În studiul lor, autorii parcurgînd și cazurile asemănătoare din literatură, conchid că în geneza sindromului Raynaud, de importanță primară este doza totală de bleomicină, iar vinblastina acționează sinergic.

c) *Complicațiile pulmonare ale citostaticelor.* Toxicitatea pulmonară se observă într-o frecvență foarte variată la diferitele citostatice. Tulburările pulmonare postcitostatice sînt rare. Faptul că posibilitatea survenirii lor este în atenție duce la diagnosticarea acestora. Apariția unei insuficiențe respiratorii progresive, cu tuse, înrăutățirea stării generale, eventual febră, trebuie să sugereze posibilitatea unei afectări toxice pulmonare.

— *Alchilantele.* Tratamentul cu ciclofosfamidă și clorambucil determină rar complicații pulmonare; în schimb nitrozoureele, mitomicina și mai ales busulfanul pot să ducă la alveolită și fibroză interstițială printr-o acțiune toxică directă asupra epiteliului alveolar. Această complicație apare tardiv sau foarte tardiv și nu este dependentă de doză. Clinic se constată dispnee, tuse seacă, febră și slăbire generală. La radioscopie se vede un edem reticular difuz (Bruntsch, 1982). Majoritatea bolnavilor sucombă. S-a descris o pneumonie interstițială indusă de mitomicină, care cedează la sistarea tratamentului și corticoterapie (Andrews, 1979). Este important să se înceapă tratamentul cu prednison înainte de formarea unei fibroze avansate. Este necesară pentru diagnostic biopsia pulmonară. La bolnavii cu „plămîn busulfanic" tratați pentru mieloleucoză, se face diagnosticul diferențial cu infiltratele pulmonare leucemice.

— *Bleomicina.* Toxicitatea pulmonară la acest antibiotic antitumoral este dependentă de doză. La o doză cumulativă de 400 U incidența toxicității pulmonare se situează la 10% și mortalitatea la 1%. Terapia bleomicinică induce două forme clinice de toxicopneumopatie; mai frecvente sînt alveolita și pneumonia interstițială cu fibroză consecutivă și mai rară pneumonia hiperergică, în care este prezentă eozinofilia (Holoye, 1978; Roujeau, 1973). După fiecare administrare de bleomicină trebuie făcut examen clinic pulmonar. Primul semn al toxicității pulmonare la bleomicină este apariția ralurilor subcrepitante. Forma alergică răspunde bine la terapia cortizonică, în timp ce forma interstițială reacționează condiționat la corticoterapie numai înainte de constituirea fibrozei.

Iradierea pulmonară anterioară și alte noxe sînt de mare importanță.

— *Metotrexatul.* Toxicitatea pulmonară după metotrexat a fost observată în cazurile de tratament îndelungat al leucemiilor infantile. Se instalează brusc, cu febră, tuse, dispnee, hipoxie. Radiologic se constată infiltrate; uneori mărirea ganglionilor mediastinali. La periferice se constată eozinofilie.

Procesul este reversibil, după suspendarea metotrexatului. Corti-

Scanned with OKEN Scanner

coterapia este benefică. La metotrexat nu se observă o evoluție spre fibroză pulmonară.

d) *Toxicitatea hepatică*, este semnalată la metotrexat, adriamicină, mitramicină, 5-FU, streptozotocină, excepțional la BCNU și CCNU, survenind mai ales pe un ficat lezat anterior (Hersch, 1966). Frecvența acestor leziuni este greu de stabilit, deoarece pot evolua asimptomatic, chiar fără hepatomegalie, singurele modificări fiind alterări ale probelor funcționale hepatice și modificări histologice în punctatul hepatic. De asemenea, este greu de apreciat dacă aceste modificări sînt datorate chimioterapiei sau însăși bolii canceroase.

Un studiu făcut la bolnavii tratați cu metotrexat (Hersch, 1966), a arătat alterări ale testelor funcționale hepatice (transaminaze, lacticodehidrogenaza, BSP și, rar, creșteri ale bilirubinei), precum și modificări care s-au observat la puncția hepatică (reacții inflamatorii portale moderate, asociate cu fibroze interstițiale, metamorfoze grase), mai exprimate la bolnavii cărora li s-a aplicat un tratament intensiv și mai discrete cînd tratamentul a fost intermitent. În toate cazurile, modificările funcționale au revenit la normal la o lună de la terminarea tratamentului, ceea ce demonstrează că modificările hepatice postcitostatice pot trece ușor neobservate. Afectarea ficatului, determinată de metotrexat, este în direct raport cu doza și durata tratamentului, iar după tratamente îndelungate, histopatologic se pot observa: steatoză, fibroză și ciroză. Degenerescența grasă a ficatului poate să survină la bolnavii ca re fac tratament cu L-asparaginază.

În general, la bolnavii tratați chimic citostatic se pot constata următoarele simptome, expresii ale suferinței hepatice toxice postmedicamentoase:

— hepatomegalii, avînd ca substrat fie creșterea numărului și dimensiunii hepatocitelor legată de metabolismul medicamentului (răspuns adaptativ), fie leziuni analoage hepatitei anicterigene;

— alterări ale probelor funcționale, creșteri în special ale GOT și

— ictere care pun probleme foarte dificile de diagnostic diferențial.

Aspectu clinic al acestor ictere este de hepatită epidemică; biologic, aspectul este de icter obstructiv, iar histologic colostază intrahepatică și infiltrat inflamator portal cu fenomene de colangită. Evoluția este în general benignă, dar există și cazuri cu evoluție prelungită, ce pot trece în ciroză sau insuficiență hepatică fatală. Mecanismul de producere a acestor hepatite postcitostatice este discutat: acțiune toxică, exaltarea virusului unei hepatite epidemice sau coincidență cu o hepatită virală.

e) *Toxicitatea cardiacă*. Clinicianul care tratează un bolnav cu antracicline, medicamentele cele mai eficiente și polivalente în chimioterapia citostatică de azi, trebuie să știe că acești agenți pot provoca toxicitatea cardiacă acută și de asemenea cardiomiopatie cronică, amîndouă formele clinice putînd să aibă consecințe severe, chiar fatale (Myers, 1983).

Privitor la cardiotoxicitatea acută care poate să apară în zilele următoare administrării de adriamicină, primul simpton este aritmia. Ca severitate, aceasta poate să varieze de la tahicardie ventriculară la bloc complet. Un deces brusc după primul tratament cu adriamicină

este apreciat că poate surveni în 1% din cazuri. Al doilea aspect al acestei toxicități cu caracter acut este dezvoltarea a ceea ce se cheamă sindromul de miocardită-pericardită, care duce la insuficiență cardiacă congestivă, mulți rămînînd cu o deficiență miocardică persistentă.

Cardiomiopatia cronică indusă de acești agenți este legată de doză și în prezent este stabilit că insuficiența cardiacă congestivă — expresie a toxicității cardiace a antraciclinelor — poate surveni la atingerea dozelor de 935 mg/m^2 pentru farmorubicin și 468 mg/m^2 pentru adriamicină (Young, 1984; Bonadonna, 1984). Gradul de lezare a structurii cardiace, așa cum a fost stabilit prin biopsii endomiocardice a fost studiat la bolnavi care au primit farmorubicină, comparativ cu bolnavi care au primit adriamicină. Ambele droguri au dat același tip de leziuni histopatologice, dar evidența lezării mușchiului cardiac a fost semnificativ mai redusă la farmorubicin. Tot la electronomicrografii s-a arătat că după doze mari ale acestor două droguri, modificările ultrastructurale sînt foarte asemănătoare.

Caracteristicile majore ale tabloului anatomopatologic sînt dezvoltarea unor leziuni în focar, în care predomină extensiunea reticulului sarcoplasmic, ca și distrugerea miofibrilelor. Frecvența acestor leziuni în focar crește cu doza administrată. Există o corelație între severitatea leziunilor histopatologice observată pe biopsiile endomiocardice și aspectul clinic al insuficienței cardiace.

Incidența cardiomiopatiei după tratamentul cu antracicline este mărită de unii factori. Dintre acești factori de risc, radioterapia mediastinală anterioară este mai temeinic stabilită (Billingham, 1978; Minow, 1977).

Biopsiile endomiocardice efectuate la acești bolnavi, au arătat că pe lîngă leziunile tipice induse de doxorubicin, există și o distrugere endotelială a capilarelor și a vaselor, modificare caracteristică după iradiere (Billingham, 1977).

Se mai apreciază hipertensiunea arterială ca un factor de risc. Catecolaminele pot de asemenea să joace un rol important. Bristow și col. (1979) cred că eliberarea de catecolamine stimulată de doxorubicină joacă un rol critic în geneza cardiomiopatiei.

S-a stabilit chiar că administrarea dozelor individuale mai ridicate de 50 mg/m^2 (pentru adriablastin) este un factor de risc pentru apariția leziunilor toxicității miocardice (Benjamin, 1979).

Deoarece ciclofosfamida în doze ridicate este cardiotoxică și aceeași calitate o are și mitomicina C, coadministrarea acestora cu antracicline este de asemenea un factor de risc (Buzdar, 1978).

Ca o manifestare tardivă a cardiotoxicității antraciclinelor pot apărea fenomene de insuficiență cardiacă acută în împrejurarea anesteziei pentru second-look, la persoane tratate cu aceste citostatice pentru neoplasme ovariene și care fac recidive. Autori din Danemarca (Aabo și col. de la Institutul Finsten din Kopenhaga) au publicat în 1985 pentru prima oară asemenea accidente, conchizînd că laparotomia poate fi un hazard în special la bolnavele tratate cu doze mari (peste 500 mg/m^2) de doxorubicină. Această posibilitate trebuie să fie în atenția anesteziștilor. Clinicianul trebuie să evalueze cu atenție bolnavele care au făcut tratament cu antracicline, înainte de a le supune chirurgiei majore.

Elementele de diagnostic ale acestei cardiopatii sînt:
— o reducere de 30% a voltajului QRS la electrocardiogramă;
— cardiomegalie la ortocardiogramă și
— micșorarea indicelui de ejecție a radioizotopului la angiografia cardioizotopică.

La cazurile clinice pe care le-au descris, autorii menționați au făcut și biopsie endomiocardică, constatînd fenomene de degenerare a miocitelor.

f) *Insuficiența renală acută asociată tratamentului citostatic.* Cea mai comună cauză a insuficienței acute renale la bolnavii canceroși o constituie efectul nefrotoxic al agenților chimici antineoplazici.

— *Cisplatinul* este unul din ultimii agenți introduși în arsenalul chimioterapiei antitumorale, cu un spectru remarcabil de larg și cu eficiență în unele cazuri spectaculară. Acest agent este mielotoxic, provoacă reacții adverse digestive, neuropatie periferică și ototoxicitate, dar cea mai importantă acțiune toxică este deteriorarea structurală și funcțională renală, una din cele mai serioase toxicități indusă de utilizarea acestui metal greu (Garnick, 1982).

— Studii biochimice și histopatologice au arătat următoarele modificări renale determinate de cisplatin:

experimental pe șobolani Spragne-Dawley, s-a demonstrat că administrarea cisplatinului duce la o necuplare a fosforilării oxidative mitocondriale renale (Weinberg ș.a., 1980), prin aceasta alterînd producerea energetică celulară renală. În plus s-a observat în medulară o deficiență de acumulare a substanțelor dizolvate, avînd ca rezultat o descreștere a capacității de concentrare urinară (Gordon ș.a., 1981).

Este verosimil să se interpreteze că același mecanism (lezarea mitocondrială primară) poate sta la baza ambelor observații.

Alte studii preclinice asupra nefrotoxicității consecutive administrării ciplatinului, au fost făcute pe cîini, maimuțe și șobolani.

La cîini s-a pus în evidență o necroză tubulară acută, care pare să fie dependentă de doză, ducînd la insuficiență renală acută fatală.

După administrarea drogurilor, la toate 3 speciile s-a observat azotemie survenind între 4 și 10 zile, cu recuperarea funcției renale la 15—20 zile după administrarea cisplatinului (Abelson, Garnick).

Efectele cisplatinului asupra țesutului renal uman par să fie paralele cu leziunile descrise la animale. La bolnavii decedați prin insuficiență renală determinată de nefropatia tubulară indusă de cisplatinum, indivizi cu funcție normală renală înainte de acest tratament, au fost constatate următoarele leziuni: îngroșarea corticalei, congestie medulară, necroză cu coagulare focală a tubilor contorți distali și a tubilor colectori și, mai rar, o reacție celulară inflamatorie în medulară. S-a mai observat dilatarea segmentelor distale ale tubilor contorți, celule epiteliale atipice cu nuclei sincițiali și degenerare hialină și granulară (Gonzales—Vitale ș.a., 1977).

La nici unul din bolnavii decedați prin insuficiență renală acută determinată de cisplatin nu au fost găsite leziuni glomerulare.

Deși nu s-a putut delimita cu precizie mecanismul acestei toxicități ce determină necroză tubulară acută, s-a putut totuși micșora sau evita apariția acestor leziuni distructive renale prin utilizarea de prehidratări

și diuretice pentru a minimaliza expunerea epiteliului tubular renal la drog.

— *Alte citostatice nefrotice:* privitor la grupul nitrozureelor, s-a observat apariția insuficienței renale acute la bolnavi tratați cu doi din compușii din această familie de citostatice: *streptozotocina,* indiferent de doză, poate să inducă uneori leziuni tubulare și insuficiență renală acută. Trebuie foarte atent controlată apariția proteinuriei, prima manifestare clinică a lezării renale incipiente, care obligă oprirea tratamentului cu acest drog. În cazul acestui agent terapeutic, nu s-a putut demonstra eficacitatea programelor diuretic-hidratante, similară celor folosite în reducerea toxicității cisplatinului.

— Din datele cunoscute pînă în prezent, s-ar părea că dozele mari de metil CCNU ar putea să provoace scleroză glomerulară, rinichi cicatrizați și insuficiență renală ireversibilă. Acest lucru se întîmplă la doza cumulativă de 1500 mg/m^2, ceea ce arată că tratamentul cu acest medicament trebuie oprit și părăsit la atingerea dozei totale de 1000 mg/m^2.

— *Metotrexatul,* citostatic foarte important în arsenalul terapeutic, cu eficacitate majoră în corioepiteliom și pilon în chimioterapia intracecală a leucemiei și carcinomatozelor meningeale, poate provoca în cazuri de tratamente cronice cu doze scăzute ciroză hepatică, iar în cazurile de tratamente cu doze mari, nefrotoxicitate și insuficiență renală acută.

Nu este pe deplin lămurită patogeneza leziunilor renale prin metotrexat. Sînt mai multe ipoteze, între care cea mai larg acceptată susține că metotrexatul sau un metabolit al acestuia, precipită în tubii renali, ducînd la o nefropatie obstructivă. O altă explicație afirmă că drogul afectează direct celulele tubului renal.

Terapia cu doze mari de metotrexat trebuie să aibă în vedere următoarele precauțiuni:

- Înaintea tratamentului, să se facă un control amănunțit (urografic, ecografic), care să elimine prezența eventuală a unor uropatii obstructive și să atesteze prezența a doi rinichi în funcțiune.
- Să se pornească la tratament cu valori normale ale creatininei serice.
- În timpul tratamentului cu metotrexat se va menține un debit urinar viguros prin perfuzii hidratante și o hidratare orală în timpul administrării de factor citrovorum.
- Înainte și în timpul tratamentului cu metotrexat pH-ul urinar se va menține la 7.
- Nivelul creatininei se va controla la 24 de ore. O creștere peste 50% a acestuia față de valoarea de bază (înaintea instituirii tratamentului) indică posibilitatea încetinirii excreției metotrexatului, ceea ce pretinde sporirea dozei de factor citrovorum (de la 15 mg la 150 mg la trei ore), menținerea tratamentului de hidratare și alcalinizare a urinei.

— *Mitomicina C.* În 14 studii clinice asupra utilizării mitomicinei (între 1959 și 1977) la 1245 de bolnavi s-au putut constata 8 cazuri cu toxicitate renală (0,6%). Un alt studiu comparativ pe loturi de bolnavi cu cancer digestiv la care au fost administrate combinații de mitomicină C + 5-fluorouracil, sau 5-fluorouracil + metil CCNU, a arătat la primul grup o creștere a creatininei peste 2 mg%, în proporție de 10% față de 3% în al doilea grup.

Într-un studiu pe 143 de bolnavi cu cancere digestive tratați cu mitomicină C, Hanna și colab. (1981) găsesc leziuni renale în 9,7% din acest lot, iar 6,29% au decedat din cauza acestor leziuni renale.

Cazurile de insuficiență renală datorită chimioterapiei cu mitomicină C s-au manifestat sub două forme clinice: la un prim grup evoluția a fost rapid progresivă, caracterizată prin creșterea severă a azotului ureic și a creatininei, proteinurie, hematurie, hipertensiune arterială, anemie hemolitică, angiopatică cu schistocite circulante, reticulocitoză, trombocitopenie, hiperplazie eritrocitară a măduvei, sindrom uremic. Decesul a survenit la 3—4 săptămîni. La necropsie, necroză extinsă a glomerulilor. La alți bolnavi, evoluția a fost lentă, cu simptomatologie mai discretă. Decesul a survenit la 4—8 luni de la primul tratament cu mitomicină. Leziunile la necropsie au fost asemănătoare.

Rezultă că modificările renale toxice după mitomicină C sînt vasculare, ale vaselor capilare glomerulare, în contrast cu faptul că celelalte substanțe nefrotoxice (alte citostatice sau mercurul de exemplu) determină leziuni tubulare.

Toate aceste date sugerează că mitomicina C este nefrotoxică la om și că acest efect este în relație cu doza cumulativă a drogului administrat.

Mitramicina (utilizată în carcinoamele testiculare și în glioblastoame) poate să inducă leziuni ale sistemului nervos central, tractului digestiv, fiind de asemenea nefrotoxică.

Leziunile renale sînt tubulare (necroză tubulară proximală și distală, atrofie tubulară).

Indicația mitramicinei este în prezent mai ales în legătură cu efectul ei hipocalcemiant (pentru reducerea hipercalcemiei severe din bolile maligne diseminate). Se administrează o doză de 25 micrograme/kg și de obicei efectul hipocalcemic dorit apare la 24—48 de ore. Administrarea poate fi repetată cînd survine hipercalcemie.

Doza maximă tolerată este de 150 micrograme/kg pe săptămînă. Dar și la aceste doze pot apărea trombocitopenie, proteinurie și azotemie. Tratamentul cu mitramicină presupune o supraveghere foarte minuțioasă.

— Leziuni renale (tubulare) pot fi determinate și de tratamentul cu 5 *azacitidină* (antimetabolit utilizat în tratamentul leucemiilor acute mielocitare).

g) *Disfuncția în sfera gonadală după chimioterapia citostatică.* În timp ce majoritatea toxicităților acute și cronice ale citostaticelor au fost bine definite, s-a acordat o atenție mai mică disfuncției gonadale rezultată după terapia chimică antitumorală. În parte, această lipsă de atenție se datorește absenței unor simptome imediate sau vital periclitante rezultînd din afectarea sferei gonadale. Considerarea tulburărilor în această sferă a intrat în actualitate mai ales prin existența (ca rezultat al succesului chimioterapiei în boala Hodgkin, leucemie acută și tumorile testiculare) unui grup de supraviețuitori canceroși de lungă durată, care sînt preocupați de activitatea lor sexuală, chiar de potențialul lor de reproducere (Schilsky, 1983).

Multe citostatice folosite în tratamentul cancerului induc efecte profunde și adesea de durată asupra funcției gonadice. Este afectată atît producerea de celule germinale, cît și funcția endocrină. Aceste efec-

te sînt în raport cu citostaticele utilizate, cu dozele administrate și cu vîrsta bolnavilor în momentul în care li se aplică tratamentul citostatic.

• *Efectele secundare ale chimioterapiei la adulți. Funcția testiculară* poate fi alterată prin citostatice. Leziunea histopatologică primară dată de citostaticele studiate pînă azi este depleția progresivă, dependentă de doză, a epiteliului germinativ care mărginește tuburile seminifere (Chapmas ș.a., 1979).

Frecvent, spermatocitele și spermatogoniile dispar complet și rămîn numai celulele Sertoli mărginind lumenul tubular, stare descrisă ca o aplazie germinală. Celulele Leydig rămîn morfologic intacte, deși datele recente sugerează că ele pot fi afectate funcțional (Jacobson, 1978).

Clinic, depleția germinală este însoțită de o reducere marcată a volumului testicular, de oligospermie sau azoospermie severă și de sterilitate (Quereshi, 1972).

Deoarece gonadele reglează secreția de gonadotrofină, nivelurile hormonului stimulant folicular FSH și ale hormonului luteinizant LH, reflectă starea epiteliului seminifer. Aplazia germinală duce la o creștere de cinci ori a nivelului FSH seric, iar depleția parțială germinală determină o creștere mai redusă a concentrației de FSH seric, ceea ce sugerează că tubul seminifer este locul inhibiției feedback a secreției de FSH. Astfel nivelul FSH seric servește de marker al pierderii celulare germinative testiculare.

Dimpotrivă, nivelurile serice ale LH și testosteronului rămîn normale în cazurile de depleție germinală. Cele mai multe observații clinice au fost făcute asupra bolnavilor cu limfoame, care au fost tratați cu monochimioterapie cu alchilanți. Epiteliul seminifer este depleționat în funcție de doza administrată. Pînă la o doză de 400 de mg la clorambucil apare oligospermie reversibilă. La doze cumulative mai mari de 400 de mg de clorambucil apar azoospermia și aplazia germinală (Richter, 1970). Aplazia germinală nu are loc la bolnavii tratați cu cel mult 8—10 g ciclofosfamidă (Fairley, 1972). Fără să fie stabilite relațiile doză-toxicitate, mai sînt considerate toxice pentru epiteliul germinal la animale și om: vinblastina, doxorubicina și procarbazina (Vilar, 1974).

Polichimioterapia are un impact profund asupra spermatogenezei. Au fost observate cu atenție efectele tratamentului cu scheme MOPP, constatîndu-se că 80% din bărbații tratați cu această asociere de citostatice fac azoopermie, aplazie germinală, atrofie testiculară și niveluri ridicate de FSH seric. Cînd se folosesc în chimioterapia adjuvantă a sarcoamelor de părți moi, ciclofosfamida și doxorubicina, acestea induc leziuni testiculare ireversibile numai la bărbații peste 40 de ani, în timp ce la bolnavii mai tineri, determină numai creșteri trecătoare ale FSH seric. Aceste date sugerează că pentru unele combinații de citostatice, vîrsta bolnavului este un determinant important al efectelor drogurilor asupra testiculelor (Shamberger).

• *Efectele chimioterapiei asupra femeilor adulte*. Examinarea ovarelor la persoanele cu insuficiență ovariană determinată de oncochimioterapie relevă în mod frecvent oprirea maturației foliculare sau distrugerea ovulelor și foliculelor (Miller, 1971 ș.a.).

Clinic aceste bolnave devin amenoreice și pot acuza simptome menopauzale de deficiență estrogenică cu „bufeuri" și uscarea vaginului.

Nivelurile circulante de estrogen sînt foarte mici și duc la o creștere marcată a FSH și LH seric, manifestare a pierderii inhibiției feedback a secreției de gonadotrofină, consecință a insuficienței primare ovariene indusă prin citostatice.

Monochimioterapicele asociate mai des cu insuficiență ovariană sînt din grupul alchilanților. Global, cel puțin 50% din femeile tratate cu alchilanți au insuficiență ovariană și amenoree (Warme, 1975 ș.a.).

Studii recente privind chimioterapia adjuvantă la bolnavele cu cancer mamar au arătat că amenoreea apărută după acest tratament este legată de vîrsta bolnavei și de doză. Bolnavele în vîrstă de 35—40 de ani au o probabilitate mai mare de a avea amenoree permanentă după chimioterapie, decît bolnavele mai tinere. Într-un studiu s-a putut observa că amenoreea a apărut la bolnave în vîrstă de peste 40 de ani, la o doză medie de 5,2 g ciclofosfamidă, în timp ce la bolnave mai tinere amenoreea a apărut numai după o doză medie totală de 9,3 g. Ulterior, menstruația și-a reluat ciclul la 6 luni după întreruperea tratamentului la 50% din femeile sub 40 de ani (Koyama, 1977).

Privitor la polichimioterapie, majoritatea informațiilor asupra funcției ovariene provin din studii pe loturi de femei care au primit polichimioterapie MOPP pentru boala Hodgkin.

Spre deosebire de efectele profunde ale acestei combinații asupra funcției testiculare, MOPP induce disfuncție ovariană și amenoree numai la 40—50% din femeile tratate (Chapman, 1979).

Frecvența injuriei ovariene este în raport cu vîrsta bolnavei în momentul aplicării terapiei, amenoreea persistentă apărînd mai frecvent la bolnavele peste 35—40 de ani. La bolnavele mai tinere disfuncția ovariană este legată de doza totală cumulativă.

• *Efectele chimioterapiei la copii. Băieți:* Înainte de pubertate epiteliul germinal testicular este mai rezistent la doze moderate de alchilanți decît testiculele adulte. În doză cumulativă pînă la 20 g ciclofosfamida induce alterații minore în histologia testiculară a băieților prepubertali și fără modificări în nivelurile de gonadotrofină serică sau de testosteron (Arneil, 1972).

Totuși, la doze cumulative mai mari de 20 g s-a constatat aplazie germinală (Lentz, 1977). Există puține informații valabile privind efectele altor citostatice asupra testiculelor imature. Date recente sugerează că citozin-arabinozidul în doze cumulative mai mari de 1 g/m^2 poate leza epiteliul germinativ (Lendon, 1978).

Chimioterapia administrată în timpul pubertății pare să aibă efecte puternice atît asupra producerii de celule germinale, cît și asupra funcției endocrine. După MOPP, ginecomastia însoțită de creșterea nivelurilor serice de FSH și LH și niveluri normale de testosteron au fost observate la majoritatea bolnavilor studiați (Sherins, 1978).

Biopsia testiculară a confirmat apariția aplaziei germinale la acești bolnavi. Astfel, în contrast cu băieții în prepubertate, chimioterapia administrată la pubertate poate să ducă la distrugerea celulelor Leydig și a epiteliului seminifer, ginecomastia fiind manifestarea clinică a acestei disfuncții endocrine.

Fete. Există puține observații certe privitor la efectele agenților citotoxici asupra ovarului prepubertar și pubertar. Studiile necroptice

asupra ovarelor la fete tratate cu citostatice au relevat un spectru de rezultate mergînd de la histologie normală pînă la oprirea maturării foliculare și la distrucție ovariană netă (Himelstein, 1978).

Clinic, întîrzierea menstruației sau întreruperea ei la fete tratate cu ciclofosfamidă (monochimioterapie) este neobișnuită (Lentz, 1977).

Studii pe loturile de fete cu leucemie limfocitară acută tratate cu vincristină, metotrexat și mercaptopurină au relevat o funcție ovariană normală la mai mult de 80% din bolnave (Siris, 1976).

Astfel, se pare că ovarul imatur este relativ insensibil la chimioterapia citostatică. Studii în continuare trebuie să precizeze însă efectele de lungă durată ale acestei terapii asupra potențialului reproductiv.

3.5.3. Posibilitatea inducerii unui nou cancer prin tratamentul cu citostatice

Printre consecințele tardive ale chimioterapiei citostatice, numeroase observații experimentale și clinice semnalează efectul „paradoxal" de inducere a unui al doilea neoplasm, de un alt tip decît prima tumoare prin acest tratament cu citostatice (Harris, Pen, Rosner, 1976). Comparativ, acțiunea carcinogenetică (în special leucemogenică) a radiațiilor ionizante este binecunoscută, fiind semnalată încă din 1911. Frecvența în creștere a acestor observații de „second-primary" induse prin citostatice se explică prin faptul că chimioterapia citostatică (simplă sau în asociere cu radioterapia) are o pondere din ce în ce mai importantă în tratamentele antitumorale (40% din aceste tratamente) și este din ce în ce mai amplă și agresivă. De asemenea, o explicație o dă și faptul că rezultatele obținute prin tratamentele cu citostatice au modificat prognosticul, crescînd rata de supraviețuire peste 5 ani, în numeroase localizări neoplazice, în special în unele cancere ale copiilor, în următoarele proporții (Gheme, 1982): boala Hodgkin = 86%, limfoame nonHodgkin = 63%, leucemii acute limfoblastice = 53%, tumori Wilms = 76%, rabdomiosarcoame = 90%, meduloblastoame = 36%, neuroblastoame = 32%.

În mecanismul de producere a celei de a doua tumori indusă prin citostatice se incriminează colaborarea acțiunilor directe de tip radiomimetic ale citostaticelor cu mecanisme asociate ca: modificări ale supravegherii imunologice, acțiunea unui posibil virus oncogen latent, potențarea carcinogenilor ambianți ș.a.

Asupra potențialului oncogenetic al citostaticelor a atras atenția dezvoltarea frecventă a leucemiilor acute nelimfoblastice după utilizarea agenților citostatici în bolile imunologice ca de exemplu leucemii acute determinate de clorambucil, utilizat în tratamentul poliartritei reumatoide (Lebranchu, 1979; Simon, 1978) sau în transplante de organe.

Pentru considerarea efectului oncogen al citostaticelor sînt aduse următoarele probe: a) demonstrarea inducerii de tumori maligne administrînd citostatice la animalele de laborator; b) observațiile de cazuri clinice cu tumori multiple care survin la bolnavi tratați cu citostatice; c) riscul crescut, menționat anterior, de apariție de cancere la bolnavii tratați cu citostatice.

La un total de 166 cancere secundare la bolnavi tratați cu citostatice, Penn găsește 72 de leucemii în 1976. O frecventă asociere de neoplasme primare și al doilea neoplasm primar este asocierea mielomului multiplu cu o leucemie acută (Bergsagel, 1979), asociere relativ rară înainte de introducerea citostaticelor și care a devenit statistic semnificativă la bolnavii cu mielom tratați cu melfalan (37 de astfel de cazuri au fost comunicate de Penn în 1976). Condiții ideale de observație pentru cunoașterea incidenței neoplaziilor secundare la citostatice sînt oferite de boala Hodgkin, datorită proporției mari de remisiuni (80%) și de supraviețuiri la 10 ani (68%) după tratament citostatic sau combinat citostatic și radiologic.

Un studiu prospectiv al Universității Stanford pe 680 de cazuri de boală Hodgkin (Coleman, 1977) nu semnalează nici o neoplazie secundară la bolnavii care au făcut numai iradiere sau numai chimioterapie. În schimb, apar 8 leucemii mielocitare la bolnavii care au făcut tratament combinat, iradiere plus chimioterapie cu schema MOPP (mustin, vincristină, procarbazină, prednison) după un interval mediu de latență de 3 1/2 ani. În acest grup mare de bolnavi se semnalează și apariția de limfoame nonHodgkin la 7 bolnavi în remisiune a bolii Hodgkin, care au fost tratați cu iradiere și chimioterapie MOPP (cu un timp de latență de 7 1/2 ani). Tot privitor la incidența celui de al doilea cancer la bolnavi hodgkinieni tratați combinat radiologic și citostatic, pledează și observațiile altor autori (Bonadonna, 1973—1976; Pedersen, 1982; Leverlin, 1983 ș.a.). Limfoame nonHodgkin survenind la bolnavi cu boală Hodgkin tratate cu citostatice au mai semnalat Jacquillat (1984) și Eridani (1986).

Studii referitoare la bolnavi suferind de *policitemia vera* arată că monochimioterapia cu leukeran (clorambucil) determină un risc de transformare blastică de trei ori superior terapiei cu 32Ph și de 13 ori mai mare decît la bolnavii care au făcut numai emisiuni sangvine (Berk, 1981). La aceste evidențe trebuie avut însă în vedere faptul că transformarea neoplazică a bolii Vaquez ține de istoria naturală a acestei boli.

Într-un studiu făcut pe 303 cazuri de malignoame considerate a fi consecința tratamentului cu citostatice, Schmähl și colab. (1983) semnalează că acestea sînt mai frecvent leucemii și mai rar carcinoame cutanate, bronșice și ale vezicii urinare. Tratamentul citostatic a fost aplicat în 28% din aceste cazuri la bolnavi cu boală Hodgkin, 24% boală Kahler, 14% cancer ovarian, 10% cancer mamar, 7% artrită reumatoidă și 6% glomerulonefrită. Dozele de citostatice administrate au fost de 47 g pentru ciclofosfamidă 2,5 g pentru clorambucil, 0,04g azotiperită, 0,6 g busulfan, 0,15 g tiotepa, 1,5 g melfalan și 108 g azatioprin. Intervalul de latență a fost în medie 5 ani.

Acest studiu care a adunat din literatura germană 303 cazuri pînă în 1983, considerate a fi cancere induse de chimioterapie citostatică, arată că aceste situații nu sînt frecvente și că în acest grup predomină leucemiile.

Leucemiile acute induse de chimioterapia citostatică sau de tratamentul combinat radiochimic sînt de obicei leucemii nonlimfoblastice și au un prognostic sever. Se aseamănă cu leucemiile determinate de benzen sau cloramfenicol (Lederlin, 1983).

Importanța riscului inducerii unei leucemii sau a unei alte malignități prin chimioterapie citostatică nu poate fi încă evaluată cu precizie (Marinca, 1983). Acest risc nu trebuie exagerat și nu trebuie să ducă la rețineri privind asocierea radiochimioterapiei în tratamentul bolii Hodgkin, tratament care dă remisiuni prelungite și chiar vindecări. Același lucru pentru toate afecțiunile oncologice în care chimioterapia a dovedit că este eficientă.

Apare însă extrem de necesară supravegherea timp îndelungat a bolnavilor cu afecțiuni maligne recuperați prin chimioterapie (asociată sau nu cu radioterapie) mai ales la copiii la care remisiunile pot să dureze și după 20—25 de ani.

Se va sublinia mereu că pericolul inducerii unui cancer prin tratament citostatic nu trebuie să umbrească marele avantaj al rezultatelor favorabile care se obțin prin chimioterapia cu citostatice în oncologie.

Bibliografie

AABO K., MORTENSEN S. A., JONSSON T., HANSEN H. H. — Acute cardiac failure from Doxorubicin, cardiotoxicity provoked in relation to second look laparatomy. Cancer treatment reports, 1985, 69, 730.

ABELSON H. T. and GARNICK M. B. — Renal failure induced by cancer chemotherapy. In: RIES BACH R.E., GARNICK, M. B. Cancer and the kidney. Philadelpia, Lea Fabriger, 1982, p. 769.

ANDREWS, A. T., BOWHAN, H. S., PATEL, S.B., ANDERSON W. M. — Mitomycin and interstitial pneumonitis. Ann. Intern. Med. 1979, 90, 127.

ARNEIL, G. C. — Cyclophosphamide and the prepubertal testis. Lancet 1972, 2, 1959.

BALADENT M., MESSERSCHMITT J., BENS J. L., QUIRET J. C., FAILLE N. — Insuffisance cardiaque aiguë après une dose modérée de Rubidomycine — Sem. Hôp. Paris, 1972, 48, 507.

BECKER R., SCHÜTT P., OSIEKA R., and SCHMIDT C. G. — Peripheral neuropathy and ophtalmologic toxicity after treatment with CIS — Dichlorodaminplastinum. J. Cancer Res and Clinical Oncology, 1980, 96, 219.

BELLET R. E. et al. — Hepatotoxicity of 5-A azacytidin (NSC — 102806). A clinical and pathologic study. Neoplasma, 1973, 20, 303.

BENJAMIN R. S. — A practical approach to Adriamicin (NSC 123127) toxicology. Cancer Chemother. Rev. 1975, 59, 405.

BENJAMIN R. S., EWER M. S., MACKAY B. et al. — Endomyocardial biopsy study of anthracycline — induced cardiomyopathy. Detection, reversibility and potential amelioration. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 1979, 20, C—335.

BERGSAGEL D. E., BILLEY A. J., LANGLEY G. R. — The chemotherapy of plasmacell myeloma and the incidence of acute leukemia. New Engl. J. Med., 1979, 301, 743.

BERK P. D. et al. — Increased incidence of acute leukemia in polycytemia vera associated with chlorambucil therapy. New Engl. J. Med. 1981, 304, 441—447.

BERTHLENFALY N. C., BERGIN, I. I. — Severe cerebral toxicity after intravenous nitrogen mustard therapy. Cancer, 1972, 29, 366.

BILLINGHAM M. E., MASON J. W., BRISTON, M. A. et al. — Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. Cancer Treat. Rep. 1978, 62, 865.

BILLINGHAM M. B., BRISTOW M. R., GLATSTEIN E. et al. — Adriamycin cardiotoxicity: Endomyocardial biopsy evidence of enhancement by irradiation. Am. J. Surg. Pathol. 1977, 1, 17.

BONADONNA G., DELENA M., BANFI A., LATTUADA A. — Secondary neoplasm in malignant lymphomas after intensive therapy. New Engl. J. Med. 1973, 288, 1242.

RICHTER P., CALAMERA J. C., et al. — Effect of chlorambucil on spermatogenesis in the human with malignant lymphoma. Cancer, 1970, 25, 1026.
ROBERT J., BARBIER P., MANASTER J. — Les lésions du tube digestif après chimiothérapie du cancer. Acta Gastro-Enter. Bel. 1966, 29, 589.
ROSNER F. — Acute leukemia as a delayed consequence of cancer chemotherapy. Cancer, 1976, 37, 1033.
ROSNER F. et al. — Breast cancer and acute leukemia. Report of cases and review of the literature. A. J. Hematol., 1978, 4, 151.
ROSSO R. et al. — Comparative evaluations of cardiac toxicity of Doxorubicin and 4'-Epi-Doxorubicin. International Symposium Advances in Anthracyclinechemotheraphy: Milan, June, 1984.
ROUJEAN J., NANCY PH., MARASAN C., TROTON I. — Fibrose pulmonaire et Bléomycine. Sem. Hôp. Paris, 1973, 49, 1979.
SAIKI J. H., THOMSON S., SMITH F., ATKINSON P. — Paraplegia following intrathecal chemotherapy. Cancer. 1972, 29, 370.
SAUER-WILMANNS — Internistische Therapie maligner Erkrankungen. Urban — Schwarzenberg. München-Wien-Baltimore-1980, p. 10 (Nebenwirkungen).
SCHEULEN M. E. — Kumulative Anthracycline-Kardiotoxizität Möglichkeiten für eine kardioselektive Protektion durch Begleittherapie mit Isozitrat und Niacin. In: aktuelle Probleme der Hämatologie und internistischen Onkologie. Springer-Verlang, Berlin-Heidelberg-New York, 1983, 125.
SCHEULEN M. E., SCHMIDT C. G. — Raynaud Syndrom nach kombinierter zytostatischer Behandlung von Patienten mit malignen Hodentumoren. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1982, 107, 43, 1640.
SCHMÄHL D. — Carcinogenetic action of anticancer drugs with special reference to immunosuppression. Cancer, 1977, 40, 4, 1927.
SCHMÄHL D. et al. — Tumoren nach der Behandlung von Zythostatika. Dtsch. Med. Woch., 1983, 108, nr. 14, 562.
SCHIELSKY L. R., SCHERINS J. R. — Gonadal Disfunction p. 1713 in: De Vita: Cancer, Principles and Practice of Oncology. Ed Lippincott Company 1982, Philadelphia-Toronto.
SHAMBERGER R. C., SHERINS R. I., ROSENBERG A. S. — The effects of testicular functions in men undergoing treatment for soft tissue sarcoma. Cancer, 1981, 47, 2368.
SHERINS R. J., OLWENY C. L. H., ZIEGLER J. L. — Gynecomastia and gonadal dysfunction in adolescent boys treated with combination chemoterapy for Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 1978, 299, 12.
SIEBER S. M., ADAMSON R. H. — Discussion — Some comment on the potential carcinogenicity on the clinically useful antitumour agents. Cancer, 1977, 40, 1950.
SIMON F. — Le risque de la leucémie aiguë pendant le traitement immunodepresseur de la polyarthrite rhumathoïde. Med. et Hyg. 1978, 36, 4218.
SIRIS E. J., LEVENTHAL B. G., VAITUKAITIS J. L. — Effects of childhood leukemia and chemoterapy on puberty and reproductive function in girls. N. Engl. J. Med. 1976, 294, 1143.
TALLERY R. W. et al. — Clinical evaluation of toxic effects of Cisdiaminodidoroplatinum. Cancer Chemother. Rep. 1973, 57, 465.
THOMPSON S. W., DAVIS L. E., KORNFELD M., HILGERS R. D., STANDEFER J. C. — Cisplatin neurophaty, clinical, electrophysiologic, morphologic and toxicologic studies. Cancer, 1984, 54, 1269.
TIEGGES F. J. — Prophylaxie der Adriamycin-bedingten Alopezie. Aus: Praktische Onkologie Jahrbuch 1982, Medizin Verlag München.
TOPILOW A. A., ROTHENBERG S. P., COTTVELL TH. S. — Interstitial pneumonia after prolonged treatment with Cyclophosphamide. Amer. Rev. Resp. 1973, 108, 114.
TORTI F. M. et al. — Preliminary observations of the cardiotoxicity of 4'-epi-doxorubicin: Evaluation by endomyocardiol biopsy. Proc. AACR, 1984, Abst. Toronto, 708.
VAN PUTTEN L. M., LELIEVELD P. — Factors determining cell killing by chemotherapeutic agents in vivo. I. Cyclophosphamide. Europ. J. Cancer, 1970, 6, 313. II. Melphalan, Chlorambucil and nitrogen mustard. Europ. J. Cancer, 1971, 7, 11.

VAN V., HOFF D. D. et al. — Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann. Intern Med. 1979, 91, 710.
WEETMAN R. M., BAEHNER R. L. — Latent onset of clinical pancreatitis in children receiving L-Asparaginese therapy. Cancer, 1979, 34, 780.
WEISS H. D., WALKER M. D., WIERNIK P. H. — Neurotoxicity of commonly used Antineoplasic Agents. New Engl. J. Med., 1974, 291, 127.
VILLAR C. — Effect of cytostatic drugs on human testicular function. In Mancini R. E., Martini L. (eds). — Male Fertility and Sterility, 1974, New York, Academic Press, 423—440.
VILLANI F., COMAZZI R., GUIDANI A., CRIPPA F. — Myocardial Toxicity of 4'-Epi-Doxorubicine: The Experience of the National Cancer Institute of Milan International Symposium „Advances in Anthracycline Chemotherapy: Epirubicin, Milan, June, 1984.
VILLANI F. P., COMAZZI R., LACAITA C. et al. — Preliminary echocardiographic and polygraphic evaluation of cardiac toxicity of 4'-epi-doxorubicin. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 1983, 21, 203.
WARME G. L., FAIRLEY K. F., HOBBS J. B., et al. — Cyclophosphamide induced ovarian failure. N. Engl. J. Med. 1973, 289, 1159.
WEINBERG J. M., SIMMONS C. F. and HUMES H. D. — Renal mitochondrial injury is an early pathogenetic event in Cis-platinum (CP) nephrotoxicity. Cluj. Res-1980, 28, 464 A.
ZARRABI M. H., ROSNER F. — Acute myeloblastic leukemia following treatment for nonhematopoetic cancers. Am. J. Hematol. 1979, 7, 357.

3.6.
Chimioterapia revărsatelor seroaselor (pleurale și peritoneale) de origine canceroasă

I. CHIRICUȚĂ, P. LAZAROV

3.6.1. Revărsatul pleural — 205
3.6.2. Revărsatul peritoneal — ascita — 209
3.6.3. Tratamentul citostatic al revărsatelor maligne pleurale și peritoneale — 211

De la început trebuie precizat că majoritatea revărsatelor pleurale și peritoneale maligne sînt secundare unei alte localizări și foarte rar se întîlnesc ca localizare primară.

Prezența tumorii primare diagnosticate, eventual și tratată, confirmă caracterul lor secundar, deci metastatic.

Diagnosticul prezenței acestor revărsate se face de obicei clinic, parcurgînd etapele semiologice clasice: inspecția, palparea, percuția, auscultația. Diagnosticul de certitudine îl asigură examenul complementar, radioscopic sau radiografic, în cazul revărsatelor pleurale și puncția pleurală și cea abdominală făcute în scop diagnostic.

Puncția, făcută cu respectarea indicațiilor asupra zonei anatomice prin care se pătrunde cu acul (în cazul pleurei, deasupra marginii superioare a coastei inferioare a spațiului intercostal și în regiunea de întîlnire a unei linii imaginare din flancul stîng abdominal de la ombilic spre creasta iliacă stîngă, aproximativ la mijloc, în cazul peritoneului), permite extragerea din revărsat a unei cantități care poate fi examinată macroscopic, microscopic, bacteriologic, biochimic, enzimatic, citologic și citogenetic.

Succesul unei puncții este în funcție de cantitatea de lichid existentă în cavitatea pleurală (minimum 300 ml) și ceva mai mult în cazul revărsatului peritoneal.

3.6.1.
Revărsatul pleural

Etapa clinică a diagnosticului revărsatelor pleurale maligne începe cu simptomatologia care este exprimată de bolnav prin: tuse cu caracter iritativ, dispnee, care la început apare la efort, crește progresiv în intensitate și se transformă în dispnee de repaus. Durerile toracice sînt inconstante, uneori apar la efortul respirator, alteori sînt permanente și persistente, denotînd interesarea nervilor intercostali de procesul neoplazic proliferativ.

Examenul obiectiv pune în evidență la inspecție o hipomobilitate a hemitoracelui respectiv, cantitatea mare a colecției pleurale poate determina bombarea hemitoracelui, cu mărirea evidentă a spațiilor intercostale. La palpare, freamătul pectoral nu se percepe; la percuție se constată o matitate lemnoasă, iar la auscultație diminuarea accentuată sau abolirea respirației în zona matității.

În cazul revărsatului peritoneal bolnavul acuză o stare de plenitudine localizată sau generalizată abdominal, o presiune însoțită de tulburări în tranzitul digestiv, de obicei constipație, apetitul diminuat.

La examenul obiectiv, inspecția atestă abdomenul de volum mărit, ombilicul proeminînd în afară. La percuție, în zonele declive se percepe o matitate a regiunii inferioare, cu concavitatea superioară, care se modifică cu poziția bolnavului.

Atît în cazul revărsatelor maligne pleurale, cît și în al celor peritoneale, febra este absentă sau are valori nesemnificative.

Revărsatele pleurale maligne sînt produse mai frecvent de tumori maligne ale sînului la femei, cancerul bronhopulmonar primitiv și secundar, cel ovarian la femei și uneori cel pancreatic și prostatic la bărbați.

Revărsatele peritoneale maligne sînt expresia adenocarcinoamelor ovariene, a cancerului gastric, colo-rectal, a unor boli de sistem și, mai rar, a altor localizări primitive tumorale.

Examenele clinic subiectiv și obiectiv, conduse și făcute cu atenție, sînt în măsură să precizeze prezența revărsatului și să suspecteze malignitatea lui.

Puncția pleurală sau peritoneală corect executate duc la obținerea de lichid, care verifică etapa clinică de diagnostic.

Pentru prevenirea șocului pleural, este bine ca puncția pleurală să fie precedată de administrarea unei tablete de luminal sau ciclobarbital peroral și injectarea subcutanată a unei fiole de carion sau efedrină cu aproximativ o jumătate de oră înainte. Alegerea locului pentru puncție se face în plină matitate, de obicei pe linia axilară posterioară, cu anestezie locală prealabilă, infiltrîndu-se soluție sterilă de procaină 1% dinspre tegument spre pleura parietală. Infiltrația peretelui abdominal și a peritoneului parietal se face tot cu soluție sterilă de procaină 1% circa 10 ml.

Examenul lichidului recoltat se apreciază mai întîi macroscopic, aspectul în cazul revărsatelor maligne pleurale și peritoneale fiind de obicei sero-citrin sau sero-hemoragic.

Reacția Rivalta este în majoritatea cazurilor pozitivă, atestînd natura lor exsudativă. După evacuarea terapeutică a acestor revărsate, ne frapează rapiditatea cu care se refac. La fel și persistența simptomelor și după evacuarea lichidului.

Din lichidul pleural recoltat la începutul puncției într-o eprubetă sterilă se trimite pentru examenul bacteriologic, o altă eprubetă pentru examenul citologic și într-un borcan Erlenmeyer circa 200—300 ml, în care se introduce o fiolă de heparină, pentru examenul citogenetic: determinarea cariotipului. Heparina are rolul de a împiedica coagularea lichidului pleural bogat în fibrină.

• *Examenul bacteriologic.* În revărsatele pleurale maligne nu se evidențiază decît eventual o floră microbiană nepatogenă.

• *Examenul citologic* are valoare deosebită diagnostică, în care principalele caracteristici structurale ale celulelor tumorale sînt următoarele:

— *Celule tumorale mari,* cu nuclei hipercromi anormali, ușor de identificat.

— *Forme celulare anormale,* importante, deoarece celulele mezoteliale rămîn rotunde sau ovale.

— *Nuclei anormali:* hipercromi, foarte mari, cu nucleoli anormali sau structură cromatiniană grunjuoasă anormală.

— *Mitoze anormale* sugerează ferm un proces malign.

— *Anomalii ale raportului nucleo/citoplasmatic.* Criteriu foarte important pentru diferențierea celulelor tumorale de celulele mezoteliale atipice, care-și păstrează totdeauna o cantitate mare de citoplasmă. Diferențierea tipurilor celulare este foarte dificilă în exsudatele maligne.

În majoritatea cazurilor, celulele tumorale maligne provin din adenocarcinoame. Diagnosticul de adenocarcinom este posibil dacă celulele tumorale conțin vacuole cu mucus, sau atunci cînd sînt prezente placarde care sugerează excrescențe papilare, sau conțin celule suprapuse cu aspect acinos.

Celulele tumorale de tip *pavimentos* se întîlnesc mai rar și sînt mai greu de identificat.

În limfoamele maligne se pot întîlni elemente patologice în exsudatele acestora, care pot fi recunoscute cu ușurință.

Se mai întîlnesc elemente celulare benigne: macrofage, histiocite, celule mezoteliale, celule inflamatorii (neutrofile, eozinofile, limfocite, plasmocite).

Modificări după tratamentul citostatic. Modificarea morfologiei celulelor tumorale se caracterizează prin:

— creșterea proporțională a volumului nucleului și citoplasmei;
— neregularități ale membranei nucleare;
— condensarea cromatinei nucleare în agregate mari sau omogenizarea ei;
— vacuolizarea nucleului și în final dezintegrarea acestuia.

Creșterea volumului citoplasmatic se datorește tot formării de vacuole, la început mici, care apoi confluează și formează vacuole mari ce

ocupă aproape întreaga citoplasmă. Concomitent, membrana celulară devine neregulată, întreruptă și se dezintegrează. Frecvent apar celule monstruoase, cu atipii nucleare exprimate sau cu mai mulți nucleoli.

Modificările nu interesează în mod egal toate celulele tumorale dintr-un frotiu. De obicei intensitatea lor este proporțională cu doza de citostatic administrată.

În mod constant, după tratament scade numărul celulelor tumorale și crește numărul celulelor de reacție inflamatorie: polimorfonucleare și/sau mononucleare (limfocite, celule mezoteliale, histiocite).

Creșterea numărului de limfocite este un element de prognostic bun, pe baza căruia se poate aprecia o evoluție bună a procesului tumoral.

• *Examenul citogenetic* al exsudatelor maligne urmărește modificările cromozomiale numerice (aneuploidie) sau structurale (apariția de cromozomi markeri), care caracterizează malignitatea citogenetică. Tehnicile moderne de bandare a cromozomilor au demonstrat că unii cromozomi cu trăsături morfologice normale pot să aibă o structură intimă anormală, crescînd astfel posibilitățile examinărilor citogenetice.

În Institutul nostru au fost examinate cîteva sute de exsudate maligne, iar rezultatele obținute au permis să se confirme valoarea deosebită a examenului cromozomial pentru stabilirea malignității exsudatelor. Utilizînd această tehnică, nu a existat nici un diagnostic fals-pozitiv, iar în cîteva cazuri considerate suspecte sau negative la examenul citologic a fost demonstrată existența unui substrat malign.

Examenul citogenetic necesită prezența unui personal cu calificare superioară, o mare cantitate de muncă și are un preț de cost mai ridicat decît cel citologic, ceea ce îi limitează aplicarea la centre medicale profilate și bine utilate.

În ceea ce privește cauza primară a revărsatelor maligne pleurale, acestea fiind de obicei secundare, metastatice, în ordinea frecvenței se întîlnesc: carcinoamele sînului, cancerele bronho-pulmonare, cancerele ovariene, apoi urmează alte localizări cu frecvență mai mică.

În privința revărsatelor peritoneale, de asemenea secundare, metastatice, acestea sînt urmarea unor tumori maligne primare, ovariene, hepatice, digestive, a bolilor de sistem — Hodgkin și limfoame nehodgkiniene.

În precizarea diagnosticului clinic se utilizează inspecția, abdomenul apărînd cu volum mărit, adesea cu ombilicul proeminînd în afară. La palpare: fluctuență, semnul valului prezent. La percuție: matitatea inferioară cu concavitatea superioară, ce se modifică cu poziția bolnavului.

Certitudinea se obține prin puncția abdominală. Aceasta se face după anesteziere cu un ac mai gros și mai lung sau trocar, pe același traiect pe care s-a făcut anestezia locală. Se pătrunde în cavitatea peritoneală, în fosa iliacă stîngă, la mijlocul unei linii imaginare ce unește ombilicul cu spina iliacă antero-superioară. Este preferabil ca puncția abdominală evacuatoare să se facă în fosa iliacă stîngă, unde sigma se află posterior față de fosa iliacă dreaptă, unde cecul este anterior, pentru a evita o eventuală perforație intestinală.

Lichidul ascitic în revărsatele peritoneale maligne are aspectul sero-citrin cel mai adesea, sero-hemoragic, mai rar chilos, chiliform (limfo- și reticulosarcoame), uneori icteric și hemoragic.

Reacția Rivalta este pozitivă în majoritatea cazurilor, atestînd prezența exsudatului.

Din lichidul ascitic se face examenul bacteriologic, citologic și citogenetic (ca la lichidul pleural).

Diagnosticul diferențial al revărsatului pleural trebuie făcut atît în etapa clinică, cît și în cea de laborator, cu celelalte revărsate de natură benignă.

În faza de debut, intră în discuție pleurita seroasă, care atît prin scăderea numărului pleuritelor exsudative tuberculoase, cît și prin posibilitățile mai bune de a diagnostica celelalte forme, nu mai poate fi considerată ca exclusiv tuberculoasă, aceasta menținîndu-se în jurul proporției de 50%, în cadrul tuturor formelor. Vor fi luate în considerație anamneza, examenul obiectiv și examinările complementare de laborator.

Diferențierea dintre un exsudat și un transsudat o rezolvă reacția Rivalta, greutatea specifică a exsudatului fiind peste 1015 și reacția Rivalta pozitivă. În sediment, predominanța neutrofilelor față de limfocite pledează pentru o etiologie bacteriană. Predominanța limfocitelor este tipică pentru pleurita exsudativă tuberculoasă, ca și pentru revărsatul tumoral și cel de stază.

Examenul bacteriologic direct în sedimentul colorat cu Giemsa sau albastru de metilen poate să pună în evidență bacteriile. Pentru etiologia tuberculoasă este nevoie de culturi pe mediul Löwenstein sau culturi pe animale; dar chiar rezultatul negativ nu o poate exclude.

Revărsatele hemoragice indică o tumoare malignă, dar se întîlnesc și în infarctul pulmonar, boli de sînge, diateze hemoragice și leucemii.

Revărsatele pleurale chiloase traduc o leziune a canalului toracic, produsă traumatic, de tuberculoză sau tumori și extrem de rar prin ruptură cu chilotorax, independent de o altă boală de fond.

Pleureziile cu eozinofile sînt destul de frecvente; în unele cazuri pot fi determinate de ascarizi, tumori și de limfogranulomatoză malignă.

Revărsatele de stază pot fi unilaterale, localizate mai frecvent în dreapta; sînt transsudate, lipsite de albumină, cu densitatea sub 1015 și cu reacția Rivalta negativă.

Revărsatul din infarctul pulmonar este hemoragic și steril.

Pleurezia cu colesterol este o inflamație pleurală ce poate să apară la o vîrstă medie, iar exsudatul are un conținut bogat în colesterol, cu evoluție cronică, cu tulburări subiective reduse, cauza rămînînd încă neelucidată.

Revărsatele pleurale din colagenoze întregesc tabloul clinic evident al acestora.

Endoteliomul pleural este afebril, dar cu VSH accelerat; revărsatul se reface rapid, este hemoragic de la prima puncție (semn aproape patognomonic pentru diagnostic). Diagnosticul este mai ales citologic, făcut de un specialist experimentat, deoarece celulele tumorale seamănă foarte mult cu cele endoteliale. Tendința frecventă la metastaze în organele învecinate și la pleura controlaterală, peritoneu, oase.

Sarcomul pleural este însoțit doar excepțional de revărsat pleural.

Tumorile benigne ale pleurei (fibroame, lipoame, condroame, angioame, mixoame, neurinoame), se întîlnesc în practica medicală. Evoluția lor este în general benignă din toate punctele de vedere.

Formarea rapidă a revărsatului pleural trebuie să atragă atenția și asupra posibilității unui sindrom Meigs (descris în 1930). Sindromul Meigs are la bază o tumoare ovariană benignă (fibrom), se caracterizează prin prezența ascitei și a hidrotoraxului. Transsudatul are o densitate între 1010—1017, cu albumină sub 5‰. Microscopic, limfocite și celule entoteliale mononucleare; uneori pot să apară și revărsate hemoragice. Ascita poate fi redusă și hidrotoraxul abundent, sau invers. Hidrotoraxul este predominant localizat în dreapta, mai rar bilateral. Se admite că ascita ar trece transdiafragmatic în cavitatea pleurală prin căile limfatice. Vindecarea clinică se obține numai prin extirparea tumorii ovariene, care întreține revărsatele.

Empiemul pleural se trădează la puncție prin caracterul purulent al lichidului recoltat și la examenul bacteriologic se pune în evidență agentul cauzal. În caz că este steril, trebuie suspectată natura tuberculoasă. Empiemele apar cel mai adesea para- sau postpneumonic, sau după afecțiuni pulmonare diverse, infectate secundar; mai rar pot fi induse de un proces abdominal.

Pneumotoraxul spontan se manifestă cu durere și dispnee. Anamneza aduce un element de repetiție a acestor acuze, deoarece pneumotoraxul spontan recidivează adesea. Stetacustic se găsește timpanism și murmurul vezicular dispărut, iar examenul radiologic confirmă cert diagnosticul.

3.6.2. Revărsatul peritoneal — ascita

Peritonita tuberculoasă poate să pună probleme deosebite de diagnostic. Debutul este de obicei acut, dar poate fi uneori și insidios. Ascita se instalează rapid. Deși abdomenul este contractat, durerea la presiune și decomprimare nu sînt prea accentuate; de asemenea durerea spontană este redusă sau chiar absentă. VSH este oscilantă, numărul leucocitelor rămîne normal sau ușor crescut, lichidul ascitic este sero-citrin, cu reacția Rivalta pozitivă, densitate peste 1016, aspect macro- și microscopic aseptic, culturile și inocularea la cobai confirmă diagnosticul de tuberculoză în 90% din cazuri.

În forma cronică-productivă ascita este mai puțin pronunțată, se palpează mase nodulare diseminate în întreg abdomenul, puțin dureroase, care pot să ducă la instalarea unui ileus prin strangulare. Laparoscopia precizează diagnosticul.

Carcinomatoza peritoneală (în tumorile metastazante) este însoțită de ascită de asemenea bogată în proteine, însă cu caracter hemoragic. Abdomenul apare destins, se palpează mase nodulare de diferite mărimi, puțin dureroase și care scapă de sub degete, datorită mobilității epiploonului din care rezultă. Excluderea cirozei și stazei hepatice stabilește diagnosticul de ascită carcinomatoasă, iar examenul citologic al lichidului aduce confirmarea.

Cauzele cele mai frecvente ale ascitei întîlnite în practică (statistica Clinicii Mayo) în ordinea frecvenței, sînt următoarele:

— neoplaziile	50%	
— cirozele	30%	= 80%
— cauze cardiace	10%	
— alte cauze	10%	

Prin îmbogățirea arsenalului terapeutic ascitele de natură cardiacă și inflamatoare sînt foarte reduse în ultimii ani.

Pentru discutarea diagnosticului diferențial trebuie luate în considerare următoarele elemente:

— *manifestări clinice generale,* care sînt hotărîtoare în stabilirea diagnosticului

a) Splenomegalia pledează pentru o ciroză și mai rar pentru o tromboză portală. Uneori, din cauza ascitei, splina, deși mărită, nu este palpabilă.

b) Asocierea unui revărsat pleural este frecventă și se poate întîlni în ascitele de orice natură, deoarece lichidul poate să treacă în cavitatea pleurală prin căile limfatice directe, ca în cazul sindromului Meigs. Această asociere apare mai frecvent în următoarele împrejurări:

— insuficiență cardiacă (stază), ciroză hepatică (hipoproteinemie), colagenoze (prinderea simultană a peritoneului și pleurei), neoplazii (metastaze difuze), sindrom Meigs.

Examenul lichidului de ascită. Și aici există două tipuri de revărsate peritoneale:

— *transsudat:* seros, densitate = 1005—1015, albumine sub 25 g‰, reacția Rivalta negativă, conținut celular redus;

— *exsudat:* densitate peste 1018, albumine peste 25 g‰, Rivalta pozitivă, sediment celular bogat, poate fi seros, fibrinos, hemoragic sau chilos.

Prezența transsudatului pledează pentru stază (cardiacă, portală, ciroză). O bună parte din revărsatele carcinomatoase sînt transsudate.

Exsudatele pledează pentru neoplazii în mod deosebit (peste 50% din cazuri). Raportul dintre gammaglobulinele ascitei și ale serului este la 87% din bolnavi mai mare decît 0,357, iar raportul corespunzător al albuminelor peste 0,462 (la 85% din bolnavi). Acest aspect se mai întîlnește și în infecții și colagenoze. Exsudatele hemoragice se întîlnesc în tumorile maligne și tuberculoză.

Ascita chiloasă provocată de neoplazii ce tulbură scurgerea limfei prin canalul toracic; de asemenea leucemiile și afecțiunile renale se pot însoți de ascită chiloasă printr-un mecanism încă neclar.

Revărsatele pseudochiloase, cu aspect lactescent, determinat de modificări proteinice și nu de un conținut anormal de grăsimi, apar în rupturile chisturilor ovariene.

Criteriile de diferențiere a acestor două varietăți de lichid sînt:

Revărsat chilos	*Revărsat pseudochilos*
Se reface rapid	Se reface lent
— gălbui, incomplet emulsionat	— albicios, complet emulsionat
— densitatea peste 1012	— densitatea sub 1012
— microscopic: picături de grăsime	— microscopic: rare picături de grăsime
— ingestia a 100 mg Sudan III cu 10 g unt duce, după cîteva ore, la colorarea în roșu a lichidului (French)	— proba cu Sudan III negativă

În concluzie, se desprinde ca element important în precizarea diagnosticului revărsatelor maligne pleurale și peritoneale etapa clinică; acesteia trebuie să i se acorde importanța primordială, iar examinările de laborator au valoare doar coroborate cu datele clinice, sprijinind diagnosticul.

3.6.3.
Tratamentul citostatic al revărsatelor maligne pleurale și peritoneale

Revărsatele pleurale și peritoneale maligne fiind în marea lor majoritate secundare altor localizări tumorale primare, vor beneficia de un tratament citostatic pe cale generală, care se va adresa tumorii primare și de un tratament local intracavitar, care se adresează revărsatului în mod special.

Dintre citostaticele folosite actualmente în clinica oncologică, aproape oricare poate fi utilizat și în tratamentul local intracavitar (pleural și peritoneal).

În Secția de Chimioterapie a Institutului nostru au fost obținute rezultate foarte bune în secarea revărsatelor maligne pleurale și peritoneale cu administrarea locală de ciclofosfamidă și girostan. Pot fi folosite cu rezultate bune levofalon, ftorafur, adriablastin, cisplatin și altele.

În cazul revărsatelor pleurale, după evacuarea colecției lichidiene, pe același ac se instilează intrapleural 5—10 ml soluție sterilă de procaină 1%, iar în continuare se administrează 1 g soluție ciclofosfamidă + 50 mg soluție girostan. În caz de refacere a revărsatului pleural, după 1—2 săptămîni se repetă puncția pleurală evacuatorie și se administrează o nouă doză de citostatice, în funcție de starea hemogramei, care nu permite administrarea citostaticului sub 3 000 leucocite și sub 100 000 trombocite pe mmc. Corectarea hemogramei se poate face cu transfuzii de sînge, administrarea de leucotrofină și, din observația noastră, trofopar, zilnic 1 flacon intramuscular timp de 10 zile.

În cazul revărsatelor maligne tumorale peritoneale, după evacuarea ascitei, pe același ac se instilează soluția sterilă de procaină 1%, 10 ml, apoi, în continuare, se administrează tot 1 g ciclofosfamidă + 50 mg girostan. Manopera se poate repeta, doza ulterioară fiind stabilită în funcție de starea hemogramei; numărul leucocitelor și trombocitelor nu trebuie să scadă sub 3 000 respectiv 100 000 pe mmc.

În general, 2—3 puncții urmate de introducerea intracavitară a citostaticelor determină prin fibrozarea pleurei sau a peritoneului secarea revărsatului pentru o perioadă mai lungă, sau mai scurtă, dar oricum, beneficiul este de minimum 2—3 luni.

Asocierea chimioterapiei pe cale generală cu cea locală intracavitară reușește să atenueze evoluția bolii, deși în stadiu avansat, dînd o supraviețuire în condiții de confort pentru bolnav, care se cifrează în marea majoritate a cazurilor între 2 și 5 ani. În practica noastră de 20 de ani, tratînd în jur de 1 000 de bolnavi cu revărsate pleurale și peritoneale, există cazuri de excepție, care au ajuns la supraviețuiri și de peste 15 ani.

Scanned with OKEN Scanner

Avînd în vedere că datorită stadiului avansat aceste cazuri nu beneficiază de alte tratamente (chirurgie, radioterapie), singura șansă terapeutică este chimioterapia, succesul acesteia fiind indiscutabil.

Bibliografie

ANDERSEN A. P., BRINCHER, H. — Intracavitary Thio-Tepa in malignant pleural and peritoneal effucions. Radium. Cent. for Jutland, Aarhus — Acta Radiol. (Hochl.), 1968, 7/5, 369—378.

BALMES, M. M. A., DAUVERCHAIN, J., MAUDIA, A., BALMES, P., OTHONIEL, J., CHAVANETTE, F. et BERAUD, J.-J. — Pleurésie métastatique, symptomatique d'un cancer ovarien microscopique. La Presse Méd., 1968, *76*, no. 41.

BARCHUK, A. S. — A cytological study of the pleural effusions during surgery for pulmonary cancer. Vopr. Onkol., 1967, *1313*, 44—51.

BARYSZ, H. — Cytology of the sputum in bronchial carcinoma. Polish Med. J., 1968, 7/5, 1105—1107.

BRENNER D. E. — Intraperitoneal chemotherapy: A review. Journ. of Clinical Oncology, 1986, *4*, no. 7, 1135—1147.

BROCARD, M. M. H., AKOUN, G., LESAGE, B. — Pleurésie hemorrhagique révélatrice d'un cancer du pancréas et accompagnée d'un taux d'amylase pleurale élevé. La Presse Méd., 1967, *75*, no. 52.

BRUST, J.C.M., MOIEL, R. H., ROSENBERG, R. M. — Glial tumour metastases through a ventriculo-pleural shunt. Resultant massive pleural shunt. Resultant massive pleural effusion. Arch. Neurol. (Chicago), 1968, *18*/6, 649—653.

CHRÉTIEN M. J., ANDRÉJ BOUGARAN — La ponction — biopsie de la plèvre pariétale à l'aiguille dans le diagnostique étiologique des épanchements pleuraux, La Presse Méd., 1967, *75*, No. 50.

DIMITRIU C. C. — Diagnostic clinic. I. Ed. Med. București, 1958.

DIMITRIU C. C. — Diagnostic clinic. II. Ed. Med. București, 1958.

DOLLINGER M. R., KRAKOFF I. H. and KARNOVSKY D. A. — Quinacrine (Atabrine) in the treatment of neoplastic effusions. Ann. Intern. Med., 1967, *66*/2, 249—257.

FODOR O. și colab. — Hepatita cronică. Ed. Acad. RSR București, 1970.

FRÖHLICH C., KELLER A. — LDH — Isoenzymmuster in Pleuraergüssen benigner und maligner Äthiologie und Ihre diagnostische Bedeutung. Klin. Wschr., 1967, 45/9, 457—461.

GASTOLDI G. L., SCAPOLI G. L., SPANEDDA R. — Su l'evoluzione in versamento pleurico da adenocarcinoma mammario. Arch. I Ital. Pat., 1968, *11*/1—2, 3—22.

GOIA I. — Propedeutică medicală, București, 1970.

GRAHAM R. M. — Cytologic diagnosis of cancer. Buffalo New York, Ed. II. 1965.

GREGEL A. — Intrakavitäre Behandlung der Pleuritis carcinomatosa. Deutsche medizinische Wochenschrift, 1963, no. 30, p. 1480.

GULLINO D., MASENTI E., TRATTI-MENA G. — Les tumeurs primitives de la plèvre. Considérations anatomo-cliniques à partir de 67 cas. Arch. di Chirurg. Toracica et Cardiovasculare, 1968, *22*, no. 1, 1—57.

HAȚEGANU I. — Clinica și patologia medicală, București, 1955.

HAȚEGANU I. — Clinica și patologia medicală, București, 1958.

HAȚEGANU I. — Curs de patologie medicală, București, 1957.

HEGGLIN R. — Diagnosticul diferențial al bolilor interne. București, 1964.

ILIESCU O. ., KAPLAN C., RADU I., CIOBANU C. — Dificultăți și greșeli de diagnostic în bolile bronhopulmonare. Ed. Med. București, 1968.

LARIONOV L. F. — Chimioterapia tumorilor maligne. Ed. Med. București, 1963.

LEONE L. A., HAUSEBERGER C., NOLLEY E. D., MELLETTE S. J. — Clinical studies of Thio Tepa in the treatment of advanced neoplastic disease. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1958, *68*, 3, 1081.

LEVINE M. N.: Pleural effusion in breast cancer. Thoracoscopy for hormone receptor determination. Cancer, 1968, 57, no. 2, 324—327.

LUPU N. GH. — Medicină Internă, 1959, București, vol. VII.
MARK J. B. — Intrapleural Mechlorethamine hydrochloride therapy for malignant pleural effusion. J.A.M.A., 1964, *187*, p. 858.
MIGUERES J., JOVER A., ABOU P. — Intérêt et limites du dosage de l'amylase au cours des épanchements pleuraux (à propos des 122 pleurésies et 211 dosages). La Presse Méd., 1968, *78*, 37, p. 1785.
MIGUERES J., JOVER A., VERT M. — La fluorescence tetracyclinique. Valeur comparée du test clinique et d'une technique personnelle pour le diagnostic de malignité des épanchements pleuraux (à propos de 69 observations). J. Fr. Med. Chir. Thor. 1967, *21*/4, 409—419.
MOGA A., BRUCKNER I. — Medicina internă, vol. I, ed. II, București, 1967.
MOURIQUAND C., KALB J. C., PISON H. et al. — Valeur des examens cytologiques dans le diagnostic des pleurésies malignes. Poumon-Coeur, 1969, *25*/2, 141—162.
ROCHE G. — Pneumo-séreuse dans les pleurésies séro-fibrineuses et hémorragiques. La Presse Méd., 1967, 75, Suppl. no. 13.
SILVEIRA J., BENEVIDES W. — A pleural effusion in sarcoidosis. Z. Tuberkulosis, 1964, *121*, 5/6, p. 353.
SIGUER F., GODEAU P., HERREMAN G., KALIFAT R. and DELLUC G. — Épanchement pleural à activité amylasique élevée et cancer pancréatique. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1967, *118*/14, 1287—1298.
SPEYER J. L. — The rational behind intraperitoneal chemotherapy in gastrointestinal malignancies. Seminars in Oncology 1985, *XII*, no. 3, suppl. 4, 23—28.

3.7.
Rezistența la medicamentele citostatice

Rodica RIȘCA

3.7.1. INTRODUCERE — 214
3.7.2. TIPURI DE CHIMIOREZISTENȚĂ — 214
3.7.2.1. Rezistența permanentă — 215
A. Instabilitatea genetică și heterogenitatea celulelor canceroase — 215
B. Principalele mecanisme implicate în chimiorezistența permanentă — 217
— Alterarea transportului prin membrană — 218
— Alterarea transformării în compuși activi a citostaticelor — 218
— Inactivarea crescută a medicamentelor citostatice — 218
— Repararea ADN — 218
— Modificarea proteinelor țintă — 218
— Căile alternative de salvare — 218
— Amplificarea genei — 219
— Rezistența pleiotropică (încrucișată) — 220
3.7.2.2. Rezistența temporară — 223
A. Sanctuarele farmacologice — 223
— Factori legați de țesutul tumoral — 223
— Factori legați de medicamentele citostatice — 223
B. Modificarea parametrilor cinetici în evoluția tumorală — 223
3.7.3. RELAȚIA DINTRE UNII PARAMETRI DE HETEROGENITATE CELULARĂ ȘI RĂSPUNSUL LA TERAPIA CU CITOSTATICE — 224
3.7.4. POSIBILITĂȚI PRACTICE DE EVITARE A CHIMIOREZISTENȚEI — 225
3.7.4.1. Importanța tratamentului adresat unor volume tumorale mici — 225
3.7.4.2. Importanța dozei — 225

Scanned with OKEN Scanner

3.7.4.3. Utilizarea agenților citostatici cu mecanisme diferite de inducere a rezistenței — 225
3.7.4.4. Importanța tratamentului alternant — 226
3.7.5. CONCLUZII — 226

3.7.1. Introducere

Fenomen frecvent remarcat în clinica oncologică, rezistența tumorilor maligne la citostatice este una din cauzele majore ale eșecurilor chimioterapiei.

La scurt timp după introducerea în clinică a medicamentelor citostatice s-a remarcat că bolnavi afectați de același tip de tumoare, cu aceeași localizare, în același stadiu clinic și supuși aceluiași regim de citostatice au evoluții postterapeutice surprinzător de diferențiate. La unele cazuri se obțin remisiuni complete, la altele, după o perioadă inițială de răspuns la tratament, seriile următoare se dovedesc ineficace și, în sfîrșit, există cazuri în care tumorile sînt total refractare la acțiunea medicamentelor citostatice chiar de la început (Brockman, 1963, De Vita, 1982).

Aceste observații clinice au determinat și impulsionat cercetarea cauzelor răspunzătoare de rezistența la terapia cu citostatice axate pe cei trei parametri majori implicați în chimioterapie: a) proprietățile biologice ale tumorilor maligne; b) mecanismele de acțiune și farmacodinamia agenților citostatici și c) statusul clinic-biologic al gazdei.

La rîndul lor, studiile asupra proprietăților biologice ale tumorilor maligne trebuie să cuprindă toți factorii care pot fi implicați în răspunsul la terapia cu citostatice: sensibilitatea la medicament, tipul histologic, ritmul de creștere, dimensiunea tumorii, vascularizația, localizarea etc.

Cunoașterea cît mai completă a mecanismelor moleculare de acțiune a medicamentelor citostatice, precum și a problemelor de farmacodinamie sînt indispensabile pentru instituirea unui tratament bazat pe principii științifice. În plus, terenul gazdă, cu multiplele-i posibilități de reacție constituie un factor major pentru o conduită terapeutică individualizată.

În cele ce urmează ne vom axa pe achizițiile moderne ale cercetării fundamentale care au contribuit la o mai bună înțelegere a mecanismelor ce concură la inducerea chimiorezistenței în celulele canceroase. De la început trebuie afirmată o problemă de mare importanță pentru practica clinică și anume că „celulele normale nu dezvoltă niciodată rezistență la acțiunea medicamentelor citostatice“ (De Vita, 1982; Skipper, 1982).

3.7.2. Tipuri de chimiorezistență

În scopul unei mai bune înțelegeri a numeroaselor procese care colaborează la inducerea rezistenței la citostatice, De Vita (1982) deosebește două categorii fundamentale: rezistența permanentă (datorată proprietăților intrinseci ale celulelor tumorale) și rezistența temporară (bazată în mod esențial pe factori extracelulari).

3.7.2.1. Rezistența permanentă

Potrivit opiniei lui Goldie și Coldman (1979), rezistența permanentă este un fenomen spontan ce survine înainte de expunerea la acțiunea citostaticelor și s-ar datora modificărilor fenotipice ale celulelor tumorale induse prin mutații genetice.

Pentru înțelegerea mecanismelor de bază care induc modificări fenotipice în sens de rezistență, sînt necesare cîteva date asupra instabilității genetice a celulelor canceroase și asupra heterogenității populațiilor de celule tumorale.

A. *Instabilitatea genetică și heterogenitatea celulelor canceroase*

În comparație cu celulele normale în regenerare, celulele canceroase se caracterizează printr-o susceptibilitate mult mai mare la acțiunea agenților mutageni. Goldie și Coldman (1984) estimează că rata mutațiilor spontane la o populație de celule tumorale maligne este de aproximativ 10^{-7} (o mutație la 10 milioane de celule). Amintim faptul că 1 g de tumoare (considerată în clinică ca etapă foarte timpurie de diagnostic) conține 10^9 celule (1 miliard). Această populație celulară la rata de mutații spontane de 10^{-7} poate deja să conțină 100 de celule mutante, din care, posibil, cel puțin una în sens de chimiorezistență (tabelul 3.XVI). O consecință a acestor frecvente mutații spontane este apariția și selecționarea unor subpopulații de celule tumorale cu comportament biologic diferențiat (heterogenitate celulară) (Nowell, 1976; Welch, 1985).

TABELUL 3.XVI

Numărul posibil al variantelor celulelor tumorale (Welch, 1985)

Frecvența apariției variantelor de celule tumorale/generație celulară	Dimensiunea tumorii (număr de celule)	
	10^9	10^{10}
10^{-8}	10	100
10^{-7}	100	1000
10^{-6}	1000	10000
10^{-5}	10000	100000
10^{-4}	100000	1000000
10^{-3}	1000000	10000000
10^{-2}	10000000	100000000

La baza procesului de heterogenitate celulară stau deci evenimentele mutaționale în genomul celulelor tumorale stem, a căror expresie fenotipică va conferi celulelor canceroase caracteristici biologice diferite:

— o mare varietate în numărul și structura cromozomilor;
— diferențe în configurația antigenică;
— diferențe ale tipurilor și numărului receptorilor;
— potențial diferențiat de invazie și metastazare;
— sensibilitate diferită la acțiunea medicamentelor citostatice etc. (Schnipper, 1986).

Scanned with OKEN Scanner

În cazul chimiorezistenței, variațiile fenotipice celulare sînt concretizate prin: alterări structurale și calitative ale enzimelor, ale membranelor celulare, precum și ale sistemului membranar intracelular, ce se intersectează cu mecanismele de acțiune ale agentului citostatic sau cu fluxul și efluxul celular al acestuia. Modificările sînt specifice pentru fiecare mecanism de acțiune a citostaticelor, iar caracterul permanent este asigurat de relativa stabilitate a modificărilor genetice, precum și de transmiterea lor la celulele tumorale fiice (Yunis, 1981; De Vita, 1983; Borst, 1984).

Ținînd seama de cele expuse, este ușor de înțeles că momentul în care a survenit evenimentul mutațional, în sens de rezistență, este hotărîtor în ceea ce privește răspunsul la terapia cu citostatice. Dacă mutația a survenit timpuriu în evoluția tumorii (încă după primele dublări) clinic va fi vorba de o tumoare rezistentă (amintim faptul că în marea majoritate a cazurilor în momentul diagnosticului tumorile au parcurs 30 pînă la 40 de timpi de dublare). Intervenția tardivă în evoluția cancerului a aceluiași tip de mutație va avea ca rezultat terapeutic inducerea unei remisiuni parțiale sau aparent totale. Eșecurile în tratamentul unor recidive și/sau metastaze s-ar datora, deci, tocmai terapiei cu citostatice. Medicamentele citostatice distrug selectiv subpopulațiile celulare sensibile, iar cancerul restant, sursă de recidivă ulterioară, va prolifera aproape exclusiv pe baza celulelor tumorale rezistente (Skipper, 1982) (fig. 3,24).

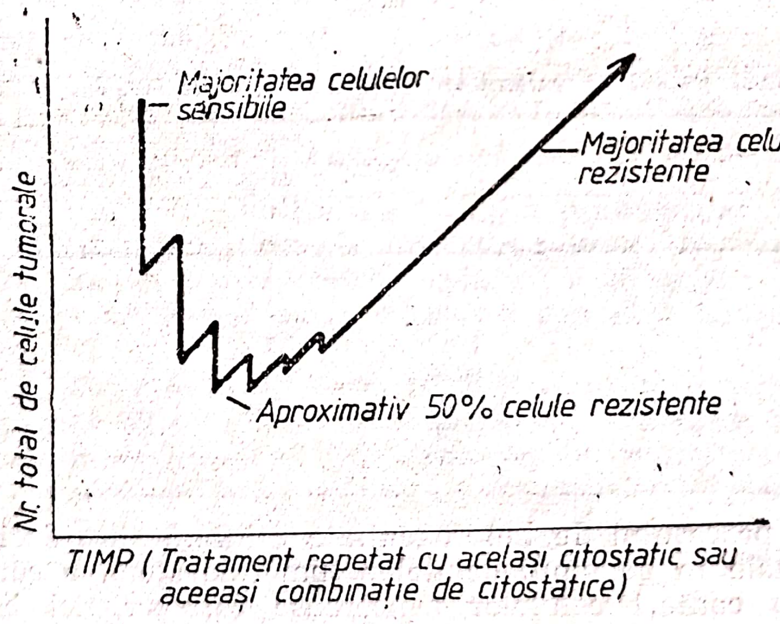


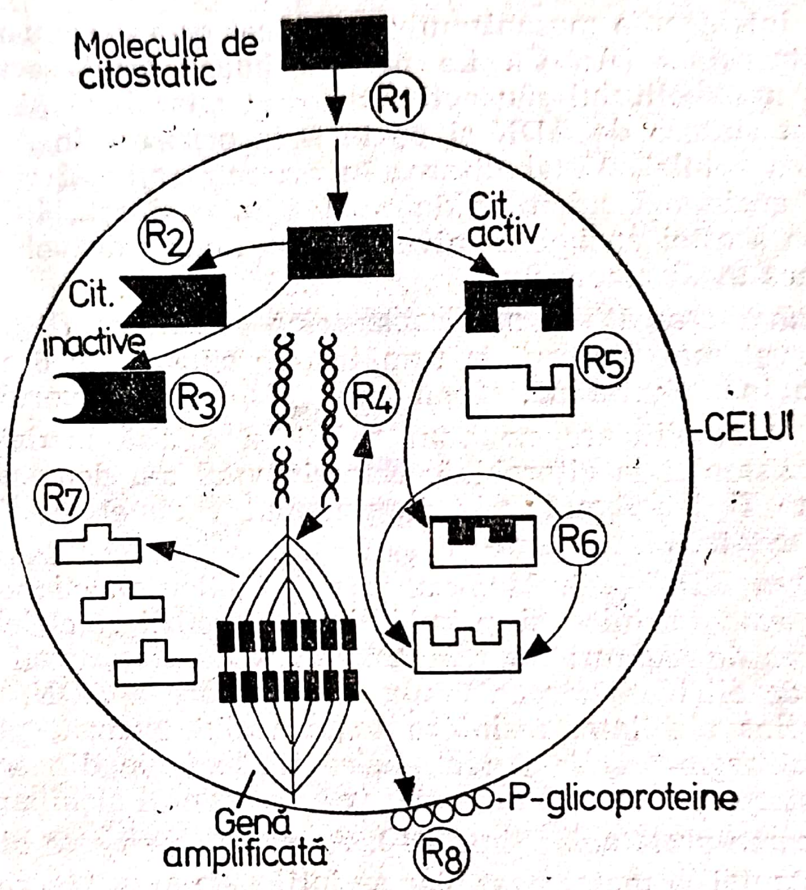
Fig. 3.24. — Selecționarea populației de celule tumorale rezistente la citostatice (Skipper, 1982).

B. *Principalele mecanisme implicate în chimiorezistența permanentă*

Există numeroase mecanisme prin care celulele tumorale devin rezistente la terapia cu citostatice. Din acestea cel mai bine studiate sînt: alterarea transportului prin membrană, alterarea transformării în com-

puși activi ai citostaticelor, inactivarea crescută a medicamentelor citostatice, repararea ADN, modificarea proteinelor țintă, căile alternative de salvare, amplificarea genică, rezistența pleiotropică etc. (Ball, 1969; Curt și col. 1984) (fig. 3.25).

Alterarea transportului prin membrană (R_1). Alterarea transportului prin membrană este probabil cel mai important mecanism general de rezistență, interesînd toate clasele de medicamente citostatice. Încă în 1965, Kessel și col. au demonstrat că lipsa de răspuns la acțiunea metotrexatului (MTX) a unei linii celulare de leucemie murină se datorește imposibilității de pătrundere a medicamentului în celulele tumorale.



R_1 = *Alterarea transportului prin membrană*

R_2 = *Compus inactiv prin lipsa enzimelor de activare*

R_3 = *Compus inactivat de enzime de inactivare*

R_4 = *Repararea ADN*

R_5 = *Modificarea proteinei țintă*

R_6 = *Căi alternative de salvare*

R_7 = *Amplificarea genei (supraproducție de proteină țintă)*

R_8 = *Rezistență pleiotropică (încrucișată)*

Fig. 3.25. — Diagrama principalelor mecanisme implicate în chimiorezistența permanentă (Ball, 1969, modificat).

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismele intime responsabile de această modificare sînt incomplet cunoscute.

Cercetările din ultimii ani ale lui Ling și col. (1984) au avut ca rezultat izolarea din membranele celulelor tumorale cu rezistență încrucișată a unei glicoproteine de 170.000 Daltoni (P-glicoproteină) responsabilă de scăderea permeabilității membranelor celulare la citostatice. Aceste date vor fi expuse în detaliu la rezistența pleiotropică (încrucișată).

Alterarea transformării în compuși activi a citostaticelor (R_2). Acesta este un mecanism descris la numeroase citostatice: citarabină, 5-azacitină, 5-fluorouracil, 6-mercaptopurină, 6-tioguanină, metotrexat, dexorubicină.

Pentru înțelegerea mecanismului, s-a luat ca exemplu modul de acțiune al citarabinei (Ara-C). La nivel celular, Ara-C acționează prin intermediul metabolitului său activ, trifosfat citarabină (Ara-CTP), care inhibă direct sinteza de ADN și poate fi încorporată în ADN, determinînd moartea celulei. Metabolizarea în compus activ al citarabinei este mediată de enzima deoxicitidinkinaza (Coleman și col., 1975). Alterarea sau scăderea acestei enzime la nivel celular induce dezvoltarea rezistenței la acțiunea medicamentului.

Inactivarea crescută a medicamentelor citostatice (R_3). Mecanismul a fost observat mai frecvent la următoarele citostatice: 6-mercaptopurină, 6-tioguanină, citarabină, bleomicină, cisplatină, doxorubicină.

Pentru exemplificare ne vom referi la o altă modalitate de inducere a rezistenței la citarabină. Experimental s-a demonstrat că citarabina poate fi inactivată prin intermediul enzimei citidin-deaminază la un compus total inactiv Ara-U.

Repararea ADN (R_4). Medicamentele alchilante acționează prin alchilarea bazelor purinice și primidinice din acizii nucleici, precum și prin formarea de legături intercatenare în ADN. Răspunsul la tratament depinde și de eficiența mecanismului de reparare a ADN, care implică: excizia bazelor alchilate, resinteza segmentului excizat, precum și legarea noului segment. Creșterea eficienței fiecăruia din aceste procese duce la creșterea rezistenței tumorale față de agentul alchilant.

Modificarea proteinelor țintă (R_5). Acest fenomen este bine studiat în cadrul rezistenței la metotrexat, dar se întîlnește și la vincristină, 5-fluorouracil, hidroxiuree, doxorubicină.

Este cunoscut faptul că enzima țintă a metotrexatului este dihidrofolatreductaza (DHFR). Modificări minime structurale în molecula de DHFR sînt suficiente pentru ca metotrexatul să nu mai recunoască enzima.

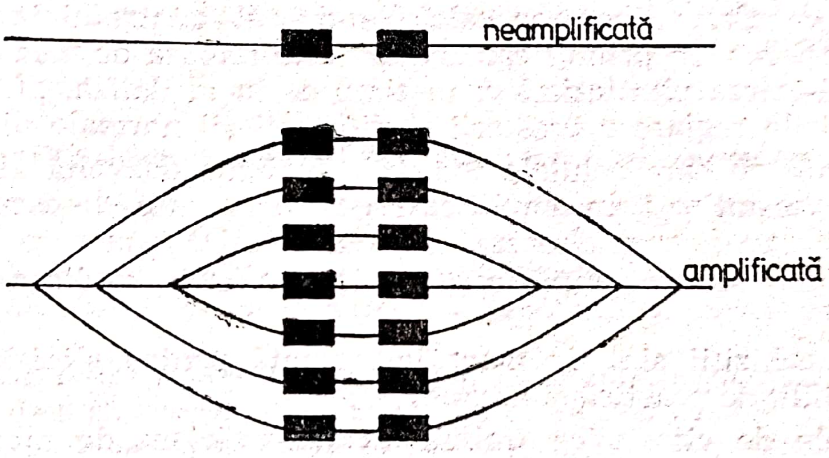
Căile alternative de salvare (R_6) sînt mecanisme biochimice prin care acizii nucleici lezați de citostatic se refac, utilizînd căi neobișnuite de sinteză, dar eficace pentru supraviețuirea celulei. Mecanismul a fost descris în cazul rezistenței la metotrexat și 5-fluorouracil.

Se știe că metotrexatul, ca analog al acidului folic, pătruns în celulă inhibă enzima DHFR responsabilă de echilibrarea cantității folaților din celulă. Aceștia din urmă participă la sinteza „de novo" a timidinei și a purinelor. Prezența intracelulară a metotrexatului are ca rezultat inhi-

barea sintezei „de novo" a timidinei și a bazelor purinice. Refacerea acestora poate să aibă loc prin alte verigi biochimice, care ocolesc reacțiile inhibate, denumite căi alternative de salvare (Martin, 1983).

Amplificarea genei (R_7). Dintre multiplele alterări genetice care induc rezistență la citostatice, amplificarea genei este cea mai bine studiată, fiind un model de ilustrare a relațiilor dintre instabilitatea genetică și variațiile fenotipice ale celulelor tumorale (Schnipper L. E., 1986).

Amplificarea genei are loc prin creșterea în ADN celular a numărului de copii ale acelor gene care codifică sinteza unor proteine țintă (fig. 3.26). Ca urmare a acestei amplificări genice, cantitatea acestor proteine crește peste posibilitățile de acțiune ale medicamentului citostatic. Cel mai ilustrativ exemplu este rezistența la metotrexat, indusă prin amplificarea genei care codifică dihidrofolatreductaza (DHFR) (Alt și col., 1976). Expunerea unor linii celulare la concentrații crescute de metotrexat a avut ca rezultat selecționarea unor subpopulații de celule tumorale rezistente la concentrații foarte mari de citostatic. Metotrexatul inhibă DHFR, iar supraproducția acestei enzime, prin amplificarea genei, depășește posibilitățile de acțiune ale medicamentului (Schimke, 1986).



Schema amplificării genei (după Martin 1983)

Fig. 3.26. — Schema amplificării genei (Martin, 1983).

Rezistența indusă printr-un asemenea mecanism este de două categorii: stabilă și instabilă.

Cînd modificarea este *stabilă*, gena amplificată se găsește situată pe unul sau mai mulți cromozomi și poate fi detectată morfologic prin apariția regiunilor de colorare omogenă HSR (Homogeneously Staining Regions). În această situație, gena amplificată se replică o dată cu cromozomii și se transmite celulelor fiice.

În cazul modificării *instabile*, gena amplificată este situată pe corpusculii dubli minusculi de cromatină DMs (double minute chromatin bodies). Ei sînt constituiți din cromatină, dar nu au centromer și devin vizibili în cursul mitozei, adică în profază, metafază și anafază. În placa metafizică sînt răspîndiți în vecinătatea cromozomilor sub forma a două puncte alăturate. Numărul perechilor de corpusculi dubli per celulă este

Scanned with OKEN Scanner

variabil (de la o pereche, la cîteva sute de perechi). În timpul mitozei, transmiterea lor la celulele fiice se face la întîmplare, din care motiv se pot pierde din unele celule și acumula în altele. Celulele care și-au pierdut corpusculii dubli minusculi devin din nou sensibile la citostatice (Schnipper, 1986).

Prin experiențe de selecționare a celulelor rezistente la metotrexat, Kaufman și Schimke (1981) au constatat că în etapele timpurii de inducere a rezistenței, amplificarea genei se pune în evidență prin modificări instabile (apariția corpusculilor dubli minusculi). Dacă însă celulele sînt menținute în condiții de selecționare timp îndelungat, se constată apariția în cromozomi a regiunilor de colorare omogenă, expresie a stabilității amplificării genice.

Rezistența la citostatice prin amplificare genică se instalează treptat, prin selecționarea celulelor refractare la acțiunea medicamentelor citostatice și care dețin un număr mare de copii ale genei amplificate.

Potrivit opiniei lui Schimke (1984, 1986) amplificarea genică este unul din cele mai obișnuite fenomene din biologie și apare la toate tipurile de organisme. Se poate chiar afirma că amplificarea genelor spre rezistență la citostatice și cea a oncogenelor sînt procese analoage, ambele avînd ca efect eliberarea celulelor de sub controlul factorilor care frînează creșterea. În primul caz „frîna“ este impusă de medicul oncolog, prin administrarea citostaticelor, în timp ce în al doilea, „frîna“ constituie factorii de reglare a creșterii și diferențierii normale din organism.

Frecvența cu care celulele tumorale maligne dezvoltă „in vivo“ rezistență la citostatice prin amplificare genică nu este cunoscută. Se pare însă că toți agenții care alterează sinteza de ADN sau care lezează matrița ADN pot induce amplificare genică, inclusiv medicamentele citostatice.

Aceste achiziții sînt de mare importanță pentru clinica oncologică și cu aplicabilitate practică și anume:

a) dozele de citostatice trebuie să fie suficient de mari pentru a determina moartea celulelor tumorale și nu amplificarea genică; b) administrarea timp îndelungat a unui citostatic sau a unor combinații de citostatice poate să determine transformarea unor modificări instabile (induse prin amplificare genică) în modificări stabile, avînd ca rezultat o accentuare a chimiorezistenței.

Rezistența pleiotropică (rezistența încrucișată).* Clinic și experimental s-a remarcat că administrarea unui singur medicament citostatic poate fi urmată de rezistența la tratamente ulterioare cu combinații de citostatice din clase diferite față de agentul inițial. Fenomenul a fost denumit rezistență pleiotropică sau încrucișată. S-a observat de asemenea că celulele canceroase care au suferit mutația spre rezistență încrucișată pot să dezvolte sensibilitate la alți agenți citostatici (sensibilitate colaterală) (Ling și col., 1984).

---

* Pleion (gr) = mai mulți

Pleiotropism = capacitatea unei gene de a induce mai multe modificări fenotipice.

Rezistența încrucișată se întîlnește mai frecvent la: doxorubicină, alcaloizi de vinca, derivați de podofilotoxină, dactinomicină (Curt și col., 1984, Schnipper, 1986).

Cercetările lui Ling și col. (1984) sugerează că rezistența încrucișată, în ciuda diversității agenților la care celulele canceroase devin refractare, s-ar datora unui singur eveniment mutațional. Studiile de citogenetică efectuate pe tumori cu acest tip de rezistență au evidențiat cromozomi cu zone de colorație omogenă, precum și apariția corpusculilor dubli minusculi. Aceste constatări sînt argumente în favoarea supoziției că mecanismul de producere a rezistenței încrucișate ar fi prin amplificare genică. În plus s-a demonstrat că celulele cu rezistență încrucișată au o cantitate crescută de glicoproteine membranale cu greutate moleculară de 170 000 Daltoni, pe care Ling și col. le-au denumit P-glicoproteine, responsabile de permeabilitatea scăzută a membranelor acestor celule la citostatice (Ling, 1982; Ling și col., 1983, 1984; Schenkenberg și col., 1986). Nivelul ridicat al P-glicoproteinelor membranale se corelează cu gradul pronunțat de rezistență la citostatice și cu numărul crescut al celulelor deținătoare de corpusculi dubli. Se pare deci că amplificarea genei determină o supraproducție de P-glicoproteine, a căror concentrare în membrană îi diminuează permeabilitatea (tabel 3.XVII).

TABELUL 3.XVII

Principalele caracteristici ale rezistenței încrucișate

1. Mecanismul rezistenței este în membrană: scăderea permeabilității pentru medicamente
2. Rezistența încrucișată rezultă după o singură mutație
3. Fenotipul de rezistență este dominant; se găsește la un număr mare de celule tumorale
4. Pe suprafața celulelor rezistente se găsesc P-glicoproteine (170 000 Daltoni)
5. Cantitatea de P-glicoproteine se corelează cu gradul rezistenței
6. P-glicoproteinele par să fie asociate fenotipului de rezistență al celulelor mutante atît la animal cît și la om
7. Fenotipul de rezistență încrucișată alături de exprimarea P-glicoproteinelor poate fi conferit celulelor sensibile de șoarece prin transfer de genă.

Recent Ling și col. (1984) au evidențiat o supraproducție de P-glicoproteine în celulele tumorale provenite de la două bolnave cu cancer ovarian rezistent la tratament, ceea ce sugerează posibilitatea utilizării acestor glicoproteine ca markeri pentru evaluarea rezistenței pleiotropice.

Potrivit opiniei lui Chabner și col. (1984) numărul bolnavilor care au răspuns inițial la chimioterapie, dar care în cele din urmă sucombă datorită rezistenței tumorale, îl depășește cu mult pe cel al bolnavilor vindecați prin agenți citostatici. Acesta este raționamentul pentru care cercetarea cauzelor responsabile de inducerea rezistenței încrucișate este vitală pentru chimioterapie. Autorii menționați afirmă însă că existența unei singure modificări fenotipice (P-glicoproteine membranale) nu poate fi responsabilă de apariția acestui tip de rezistență. De fapt, alți cercetători au pus în evidență și alte modificări fenotipice legate de rezis-

tența încrucișată cum ar fi: proteine în citosol (19 000 Daltoni) (Myers și Biedler, 1981) precum și fosfolipide membranale de 20 000 Daltoni (Fine și col., citați de Chabner, 1984). Perspectiva utilizării anticorpilor monoclonali în scopul identificării exacte a proteinelor implicate în chimiorezistență va aduce date prețioase și în acest domeniu.

O observație interesantă legată de rezistența încrucișată la alcaloizii de vinca și la antracicline este posibila ei reversie prin blocanți ai canalelor de calciu (verapamil) (Tsuruot și col., 1981, 1982; Rogan și col., 1984) precum și prin inhibitori de calmodulină* (fig. 3.27) (prenilamin, trifluoperazină și cloripramină) (Tsuruot și col., 1983). Rezultatele experimentale sînt încurajatoare, dar nu există încă dovezi suficient de convingătoare pentru aplicarea inhibitorilor de calciu în tratamentul cancerului la om, cu atît mai mult cu cît dozele necesare pentru reversarea rezistenței sînt foarte apropiate de dozele maxim tolerate.

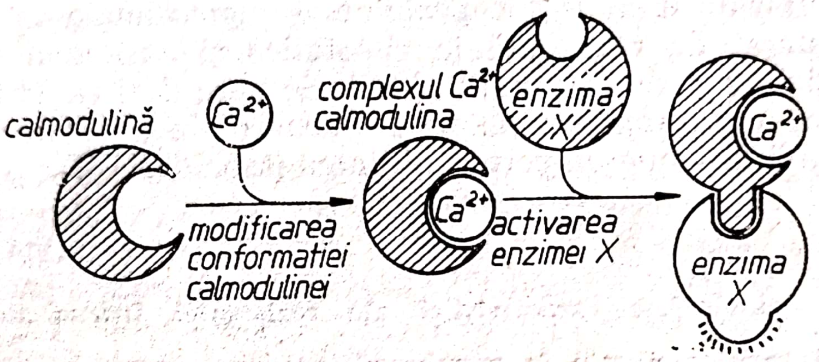


Fig. 3.27. — Diagrama activării enzimelor prin calmodulină (Benga, 1985).

O altă problemă de importanță practică este legată *de sensibilitatea colaterală*. După cum s-a menționat, același eveniment mutațional care duce la rezistență pleiotropică poate conferi celulelor canceroase mutante sensibilitate la alte medicamente citostatice, chiar și la agenți la care anterior au fost rezistente (Bech-Hanson și col., 1976; Curt, 1984; Hill și Bellamy, 1984). Fenomenul de sensibilitate colaterală a fost observat încă în anul 1973 de Hutchinson și Schmid, fără să fie însă exploatat în practica clinică. O urmărire mai atentă a răspunsului la tratamentul cu diferite combinații de citostatice ar duce la identificarea mai exactă a medicamentelor colateral eficace și astfel la îmbunătățirea rezultatelor terapeutice.

Cercetările ultimilor ani au adus, fără îndoială, informații prețioase asupra proceselor de bază care concură la inducerea chimiorezistenței. Mecanismele descrise anterior nu se exclud reciproc; dimpotrivă, în aceeași celulă și pentru același medicament citostatic pot acționa concomitent mai multe modalități. Rezistenței la metotrexat de exemplu îi

---

* *Calmodulina* = proteină ubicvitară, compusă dintr-un singur lanț polipeptidic de 148 aminoacizi. Are patru locuri de legare a Ca^{2+} cu mare afinitate. Legarea Ca^{2+} induce o modificare conformațională a calmodulinei, astfel încît complexul Ca^{2+}-calmodulină se poate lega de foarte multe proteine și enzime din citosol, activîndu-le (Benga, 1985).

sînt atribuite: alterarea transportului prin membrană, modificarea proteinei țintă (DHFR), amplificarea genei, precum și căile alternative de salvare.

3.7.2.2. Rezistența temporară

Rezistența temporară este datorată unor factori, care deși acționează numai în unele momente ale evoluției tumorilor maligne pot altera considerabil rezultatele terapeutice.

Studiul factorilor implicați în rezistența temporară trebuie axat pe două probleme principale și anume: a) rolul barierelor fiziologice în împiedicarea sau limitarea pătrunderii medicamentelor în celulele tumorale în concentrații optime și b) influența modificării parametrilor cinetici în diferitele etape ale creșterii tumorale, asupra răspunsului la terapia cu citostatice.

Ținînd seama de faptul că aceste noțiuni sînt larg dezbătute în capitolul „Aspecte practice ale tratamentului cu citostatice", aici se va face doar o scurtă trecere în revistă a factorilor principali implicați în rezistența temporară.

A. *Sanctuarele farmacologice*

Sanctuarele farmacologice sînt o noțiune extrem de sugestivă pentru ilustrarea impedimentelor majore în realizarea unor concentrații optime de citostatice în tumoare.

Potrivit opiniei lui De Vita (1982), categoria sanctuarelor farmacologice cuprinde în mod esențial factori legați de țesutul tumoral, precum și de unele caracteristici ale medicamentelor citostatice.

Factori legați de țesutul tumoral. Localizarea tumorilor în regiuni greu accesibile (sistem nervos central, camera anterioară a ochiului), datorită barierelor fiziologice limitează pătrunderea medicamentelor citostatice la doze subterapeutice. De asemenea, vascularizația precară a unor tumori (osteosarcomul) sau numai a unor zone tumorale (de obicei zonele centrale) constituie impedimente de care chimioterapeutul trebuie să țină seama.

Factori legați de medicamentele citostatice se adresează în primul rînd acelor medicamente citostatice care nu acționează decît într-o anumită fază a ciclului celular. Celulele care nu intră în această fază în timp util, cînd concentrația citostaticului este optimă, nu sînt lezate. Pe de altă parte, medicamentele citostatice ajung în tumorile solide via vase de sînge, iar de aici, în celule, prin difuziune. Alături de vascularizație, unele particularități ale agenților citostatici pot influența considerabil atingerea unor concentrații optime în tumoare. Astfel, medicamentele greu solubile, cele care se inactivează ușor în țesuturi sau în sînge, precum și cele care sînt transportate în mod activ în celule au o capacitate redusă de difuzare în celulele situate la distanță de vasele sangvine. În această categorie ar intra adriamicina, metotrexatul și vinblastina (Tannock, 1986).

B. *Modificarea parametrilor cinetici în evoluția tumorală*

De la început trebuie menționat că sensibilitatea celulelor la acțiunea medicamentelor citostatice depinde de activitatea lor proliferativă. Celulele în repaus proliferativ (Go) sînt practic insensibile la tratament.

Criteriile de apreciere a capacității de proliferare ale unui țesut tumoral se bazează pe următorii parametri: a) durata ciclului celular (cu cît perioada dintre două mitoze este mai scurtă, cu atît proliferarea este mai rapidă; b) fracțiunea de creștere (proporția de celule în proliferare); c) rata pierderilor celulare prin moarte sau migrare spre alte țesuturi (metastazare) (Baserga, 1981).

Tumorile în etapele timpurii de dezvoltare se caracterizează prin creștere rapidă. Cu cît masa tumorală își mărește însă volumul, cu atît crește și proporția de celule în Go (repaus proliferativ), precum și rata pierderilor celulare, iar fracțiunea de creștere scade.

Ținînd seama de cele expuse, este ușor de înțeles că modificarea parametrilor cinetici (spre încetinirea ritmului de creștere tumoral) atrage după sine limitarea eficienței chimioterapiei.

3.7.3. Relația dintre unii parametri de heterogenitate celulară și răspunsul la terapia cu citostatice

Datele prezentate explică, cel puțin parțial, complexitatea biologiei tumorilor maligne, precum și cauzele majore ale eșecurilor chimioterapiei.

În cele ce urmează se va încerca sistematizarea principalilor parametri de heterogenitate celulară implicați în rezultatele terapiei cu citostatice.

Așa cum s-a menționat la început, în cursul evoluției tumorale intervin unele evenimente mutaționale, care au ca rezultat modificări permanente în comportamentul biologic al celulelor tumorale. În timp ce numeroase mutații pot avea efecte letale, altele vor determina selecționarea continuă a unor subpopulații celulare cu proprietăți diferențiate din care unele rezistente la citostatice. Hill și col. (1984) au denumit această permanentă modificare a proprietăților celulelor tumorale *heterogenitate dinamică*. Recent, Cillo și Hill (citați de Tannock, 1986) au demonstrat experimental că celulele care generează cu frecvență înaltă variante cu potențial ridicat de metastazare, pot să aibă de asemenea și o frecvență crescută de generare a unor clone celulare rezistente la citostatice. Cu alte cuvinte, potențialul înalt de metastazare al unor celule tumorale se corelează și cu rezistența crescută la citostatice. Aceste rezultate ar putea explica unele eșecuri ale chimioterapiei adjuvante.

Pe măsură ce masa tumorală crește, diversitatea celulară este mai exprimată, la aceasta contribuind în mod substanțial și activitatea proliferativă diferențiată (celule în proliferare alături de celule în Go). La rîndul lor, celulele în proliferare se pot găsi în diferite faze ale ciclului celular (asincronism celular).

Pe de altă parte, lanțul evenimentelor poate fi amplificat prin însăși terapia cu citostatice. Expunerea celulelor tumorale sensibile la doze subletale de citostatice poate induce amplificare genică și, pe această cale, rezistență. Din fericire există și reversul procesului și anume sensibilitatea colaterală.

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie, se poate afirma că răspunsul tumorilor maligne la terapia cu citostatice va fi cu atît mai bun cu cît diversitatea celulară va fi mai mică, iar receptivitatea la medicament mai mare.

3.7.4.
Posibilități practice de evitare a chimiorezistenței

3.7.4.1. Importanța tratamentului adresat unor volume tumorale mici

Se cunoaște deja bine relația inversă existentă între masa tumorală și capacitatea curativă a citostaticelor. Dată fiind instabilitatea genetică, precum și frecvența mare a mutațiilor spontane în cancer, tumorile de dimensiuni mari pot să conțină un număr considerabil de celule stem rezistente, cauză de eșec în chimioterapie. În plus, ritmul lent de dublare a tumorilor voluminoase, bazat în mod esențial pe o proporție mică de celule în proliferare, alterează substanțial răspunsul la terapia cu citostatice.

Aceste date explică, cel puțin parțial, necesitatea depistării tumorilor în faze cît mai timpurii, precum și instituirea precoce a tratamentului.

3.7.4.2. Importanța dozei

Dozele de medicamente citostatice ar trebui să fie suficient de mari pentru a induce leziuni celulare letale. După cum s-a văzut anterior, dozele mici necitotoxice pot induce amplificări genice și, pe această cale, rezistență. Cel puțin în cazul metotrexatului s-a remarcat că rezistența datorată alterării permeabilității membranelor celulare poate fi depășită prin utilizarea unor doze mari de medicamente.

Desigur, utilizarea unor asemenea doze pune probleme esențiale legate de efectele secundare, uneori insolubile, asupra organismului. Perspectiva utilizării transplantelor izo- sau alogene de măduvă a optimizat substanțial conduita terapeutică (Spitzer, 1984).

3.7.4.3. Utilizarea agenților citostatici cu mecanisme diferite de inducere a rezistenței

Acesta este un concept complementar celui care preconizează utilizarea unor combinații de medicamente cu mecanisme de acțiune diferită, prin care se speră realizarea unor distrucții celulare maxime, precum și inhibarea proliferării celulelor restante.

La ora actuală, fenotipul pleiomorfic este considerat responsabil în cea mai mare măsură de rezistența la terapia cu citostatice. Utilizarea anticorpilor monoclonali pentru detectarea P-glicoproteinelor în momentul diagnosticului ar furniza de la începutul tratamentului date utile pentru formularea unor scheme de polichimioterapie, care să evite inducerea rezistenței încrucișate și care să folosească sensibilitatea colaterală.

Scanned with OKEN Scanner

3.7.4.4. Importanța tratamentului alternant

Atît tratamentul cu un singur citostatic, cît și cel combinat, nu ar trebui să fie administrate pentru o perioadă îndelungată de timp, din două motive: a) modificările instabile (induse prin amplificare genică) pot fi transformate în modificări stabile și b) expunerea continuă la acțiunea aceluiași agent poate avea ca rezultat selecționarea celulelor mutante preexistente și expansiunea lor clonală. Singura soluție optimă pentru reducerea proliferării clonelor rezistente ar fi utilizarea tuturor agenților activi, fără reacții încrucișate și în doze maxime. Această cale este impracticabilă din cauza toxicității pronunțate care ar afecta și țesuturile normale.

Practic, rezultate bune se pot obține prin alternarea a două scheme chimioterapeutice cu eficacitate comparabilă, fiecare din ele inducînd o rată înaltă răspunsului terapeutic. Acest protocol a fost aplicat cu rezultate bune în tratamentul bolii Hodgkin prin utilizarea secvențială de: nitrogen muștar, vincristină, procarbazină și prednison urmate de doxorubicină, bleomicină, vinblastină și dacarbazină (Santor și col., 1982). Tratamentul cu fiecare schemă în parte a dus la o rată a remisiunilor complete de aproximativ 70%, în timp ce combinația secvențială a schemelor menționate a indus remisiuni complete în 90% din cazuri. Probabil că fiecare din combinații a distrus o parte din celulele maligne stem rezistente, ajungîndu-se la o inhibiție reală a creșterii tumorale.

3.7.5.
Concluzii

Complexitatea evenimentelor care participă la chimiorezistență, cunoscute pînă la ora actuală doar parțial, explică eșecurile terapeutice pe care adesea le întîlnim în oncologia clinică.

Teoretic, o strategie chimioterapeutică ideală ar trebui să se adreseze tuturor modificărilor ce survin în progresiunea tumorală. Din nefericire, prin acțiunile terapeutice actuale se obțin doar rezultate parțiale, după cum parțială este încă și cunoașterea noastră.

Viitorului i se impune obținerea unor agenți cu selectivitate antitumorală adevărată, dar și prezentului i se poate cere o mai bună cunoaștere a modului în care pot fi manipulate medicamentele existente la ora actuală, cu beneficii maxime pentru bolnavi.

Bibliografie

ALT F. W., KELLEMS R. E., SCHIMKE R. T.: Synthesis and degradation of folate reductase in sensitive and methotrexate — resistant lines of S—180 cells. J. Biol. Chem., 1976, 251, 3063—3070.

BALL C. R.: Intracellular factors influencing the response of tumours to chemotherapeutic agents. In: Scientific Basis of Cancer Chemotherapy. Ed. G. Mathé, Springer-Verlag, New York, 1969, 26—40.

BASERGA, R.: The cell cycle. New England J. Med. 1981, 304, 8, 453—459.

BECH-HANSON N. T., TILL J. E. and LING V.: Pleiothropic phenotype of colchicine-resistant CHO cells: cross-resistance and collateral sensitivity. J. Cell Physiol. 1976, 88: 23—32.

BENGA G.: Biologie celulară și moleculară Ed. Dacia, 1985, 97—99.
BORST P.: DNA amplification and multidrug resistance, Nature, 1984, 309, 5969.
BROCKMAN R. W.: Mechanisms of resistance to anticancer agents. Adv. Canc. Res., 1963, 7, 129.
CHABNER B. A., CURT G. A., FINE R. L.: Drug resistance: a primary obstacle to progress in chemotherapy. In: Accomplishments in Cancer Res. Ed. Fortner J. G. and Rhoads J. E., 1984, 241—246.
COLEMAN C. N., STOLLER R. G., DRAKE J. C. et al.: Deoxycytidine kinase properties of the enzyme from human leukemic granulocytes. Blood, 1975, 46, 791—803.
CURT G. A., CLENDENINN N. J., CHABNER B. A.: Drug resistance in cancer. Canc. Treat. Rep, 1984, 86, 1, 87—99.
De VITA V. T. Jr.: Some new concepts on the development of resistance to chemotherapy. In: Accomplishments in Cancer Res. Ed. J. G. Fortner and Rhoads J. E., 1982, 99—123.
DE VITA V. T. Jr.: The relationship between tumour mass and resistance to chemotherapy. Cancer, 1983, 51, 7.
GOLDIE J. H., COLDMAN A. J.: A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumours to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat. Rep. 1979, 63, 1727—1733.
GOLDIE J. H., COLDMAN A. J.: The genetic origin of drug resistance in neoplasms: Implications for systemic therapy. Cancer Res. 1984, 44, 3643—53.
HILL R. P., BRIDGET, BELLAMY ANGELA: Establishment of an etoposide resistant human epithelial tumour cell line *in vitro:* characterization of patterns of cross-resistance and drug sensitivities. Int. J. Cancer, 1984, 33, 559—608.
HILL R. P., CHAMBERS A. F., LING, V., and HARRIS J. F.: Dynamic heterogeneity: rapid generation of metastatic variants in mouse B_{16} melanoma cells. Science, 1984, 224, 998—1001.
HUTCHINSON D. J., SCHMID, F. A.: Cross resistance and collateral sensitivity. In: Drug resistance and selectivity: Biochem. and Cellular Basis. Ed. E. Mihich, New York, Acad. Press, 1973, 73—126.
KAUFMAN R. J., BROWN P. C., SCHIMKE R. T.: Loss and stabilization of amplified dihydrofolate reductase genes in mouse sarcoma S-180 cell lines. Mol. Cell. Biol., 1981, 1, 1084—1090.
KESSEL D., HALL T. C., and ROBERTS, D.: Uptake as a determinant of methotrexate response in mouse leukemia. Science, 1965, 150: 752—754.
LING V.: Genetic basis of drug resistance in mammalian cells. In: Drug and hormone resistance in neoplasia. Ed. Bruchowsky N., Goldie J. H., CRC Press, Miami, vol. I, 1—19.
LING V., KARTNER N., SUDOT și col.: Multidrug resistance phenotype in chinese hamster ovary cells. Cancer Treat. Rep. 1983, 67: 869—874.
LING V., GERLACH J. and KARTNER N.: Multidrug resistance. Breast Cancer Res. and Treat. 1984, 4, 89—94.
MARTIN D. W.: Metabolism of purine and pyrimidine nucleotides. In: Harper's Review of Biochemistry 19th edition, Lange Med. Publ. 1983, p. 342—359; 424—426.
MYERS M. B., BIEDLER J. C.: Increased synthesis of a low molecular weight protein in vincristine-resistent cells. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1981, 99, 228—235.
NOWELL P. C.: The clonal evolution of tumour cell populations. Science, 1976, 194, 23—28.
ROGAN A. M., HAMILTON T. C., YOUNG R. C. și col.: Reversal of adriamycin resistance by verapamil in human ovarian cancer. Science, 1984, 224.
SANTOR A., BONADONNA G., BONFANTE N., VALAGUSSA P.: Alternating drug combination in the treatment of advanced Hodgkin's disease, N. Engl. J. Med. 1982, 770—775.
SCHIMKE R. T.: Gene amplification in cultured animal cells. Cell, 1984, 37, 705—713.
SCHIMKE, R. T.: Methotrexate resistance and gene amplification. Cancer, 1986, 57, 10, 1912—1916.
SCHNIPPER L. E.: Clinical implications of tumour-cell heterogeneity. N. Engl. J. Med. 1986, 314, 1423—1431.

Scanned with OKEN Scanner

SCHENKENBERG T., DEACON T., DRESSLER L. G. et al.: Increase in drug resistance in CHO cells enriching for P-glycoprotein by flow cytometry. Proc. Ann. Meet. Am. Assoc. Canc. Res. 1986, 27, 261.
SKIPPER H. E.: Stepwise progress in the treatment of disseminated cancers. In: Accomplishments in Cancer Res. Ed. Fortner J. G. and Rhoads J. E., 1982, 48—54.
SPITZER G., DICKE Z., ZANDER A. R. et al: High-dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation. Cancer, 1984, 54, 1216—1225.
TANNOCK I. F.: Experimental chemotherapy and concepts related to the cell cycle. Int. J. Radiat. Biol. 1986, 49, 2, 335—355.
TSURUO T., IIDA H., TSUKAGOSHI S. et al.: Overcoming of vincristine resistance in P_{388} leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil. Cancer Res. 1981, 41, 1967—1972.
TSURUO T., IIDA H., TSUKAGOSHI S. et al.: Increased accumulation of vincristine and adriamycin in drug-resistant P_{388} tumour cells following incubation with calcium antagonists and calmodulin inhibitors. Canc. Res. 1982, 42, 4730—4733.
TSURUO T., IIDA H., NOJIRI M. et al: Potentiation of chemotherapeutic effect of vincristine in vincristine resistant tumour bearing mice by calmodulin inhibitor chloripramine. J. Pharm. Dyn. 1983, 6, 145—147.
WELCH D. R. and TOMASOVIC S. P.: Implications of tumour progression on clinical oncology. Review. 1985, 3, 3, 151—188.
YUNIS J. J.: Specific fine chromosomal defects in cancer: an overview. Human Pathology, 1981, 12, 6.

3.8.
Elemente de farmacologie clinică a citostaticelor uzuale

C. DAICOVICIU

3.8.1. ANTIMETABOLIȚI — 229
3.8.1.1. Metotrexatul — 229
3.8.1.2. 5-Fluorouracilul — 231
3.8.1.3. Citozin-arabinozida — 231
3.8.1.4. 6-Mercaptopurina — 232
3.8.1.5. Hidroxiureea — 232
3.8.2. AGENȚI ALCHILANȚI — 233
3.8.2.1. Ciclofosfamida — 235
3.8.2.2. Melfalanul — 235
3.8.2.3. Busulfanul — 236
3.8.2.4. Nitrozoureele — 236
3.8.2.5. DTIC — 237
3.8.2.6. Procarbazina — 237
3.8.2.7. Cis-platina — 238
3.8.3. ANTIBIOTICE ANTITUMORALE — 239
3.8.3.1. Bleomicina — 239
3.8.3.2. Antraciclinele — 240
3.8.4. ALCALOIZI DE VINCA ROSEA — 241
3.8.4.1. Vinblastina, Vincristina — 241
3.8.5. ENZIME — 249
3.8.5.1. L-Asparaginaza — 242

În mod curent, medicamentele citostatice se împart în antimetaboliți, alchilanți, antibiotice, alcaloizi și enzime, cu specificarea că unele din ele rămîn în afara acestei clasificări. Capitolul de față nu se ocupă cu preparatele hormonale și antihormonale (medroxiprogesteronă, tamoxifen, aminoglutetimidă); ele fac obiectul unui alt capitol. În paginile

următoare vor fi examinate unele chestiuni a căror cunoaştere este importantă pentru utilizarea raţională a medicamentelor citostatice în clinică; ele privesc mecanismul de acţiune, metabolismul, biodisponibilitatea şi toxicitatea acestora. Formulele şi denumirile medicamentelor tratate în continuare sînt expuse separat, pe clase.

3.8.1. Antimetaboliţi

Antimetaboliţii sînt compuşi înrudiţi structural cu diverşi intermediari ai unor procese biochimice vitale, capabili din acest motiv să se substituie acestora, perturbînd astfel aceste procese. Antimetaboliţii se împart în: agenţi antifolici (exemplu metotrexatul), analogi ai pirimidinelor (5-fluorouracilul, citozin-arabinozida) şi analogi ai purinelor (6-mercaptopurina).

3.8.1.1. **Metotrexatul** (MTX)

Metrotrexatul este tratamentul de elecţie în cazul corioepiteliomului. Alte indicaţii majore ale medicamentului sînt leucemia acută şi cancerul mamar.

Metotrexatul îşi exercită acţiunea citostatică prin inhibarea enzimei dihidrofolatreductaza. Inhibarea acestei enzime are drept consecinţă scăderea nivelului tetrahidrofolaţilor, al căror rol este de a furniza un fragment monocarbonic necesar sintezei acidului timidilic. Inhibarea dihidrofolatreductazei va determina prin urmare oprirea sintezei acidului timidilic. La doze de zece ori mai mari se observă şi un efect de inhibare a nucleotidelor purinice.

Metotrexatul acţionează specific asupra celulelor în faza S. Celulele aflate în stadiul G_0 sînt extrem de rezistente la acţiunea medicamentului.

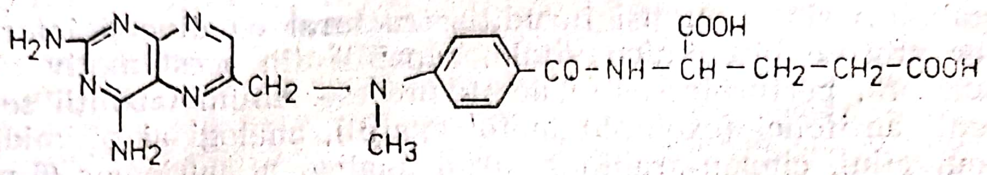
Metotrexatul este bine absorbit pe cale orală, pentru doze care nu depăşesc 25 mg/m^2. Pentru doze mai mari, biodisponibilitatea medicamentului devine aleatorie, de aceea se preferă administrarea intravenoasă. Pătrunderea în celule a medicamentului este rapidă (în cazul administrării i.v.), concentraţia maximă fiind atinsă în mai puţin de jumătate de oră de la administrare. Timpul de înjumătăţire a medicamentului în plasmă este de 2—3 ore în faza iniţială şi de 8—10 ore în faza finală. Eliminarea medicamentului are loc predominant prin rinichi.

Efectele toxice ale medicamentului se exercită în special asupra ţesuturilor cu ritm rapid de diviziune (măduva hematogenă, epiteliul intestinal şi oral). Efectul mielosupresor şi cel de lezare a mucoaselor ating un maxim după 5—14 zile şi de obicei diminuează rapid. Perfuziile intravenoase de metotrexat totalizînd 1 g/m^2 sau chiar mai mult pot fi suportate fără consecinţe toxice (cu excepţia cazurilor de disfuncţie renală) dacă se administrează ulterior leucovorin (echivalentul sintetic al metabolitului activ al acidului folic în organism). În absenţa acestui factor corector, consecinţele toxice ale administrării masive de metotrexat sînt extrem de grave, de regulă letale.

Dozele uzuale de metotrexat induc rareori nefrotoxicitate; administrarea dozelor foarte mari (cîteva g/m²), fără hidratare și fără alcalinizarea urinei, duce în cel puțin 10% din cazuri la leziuni renale grave.

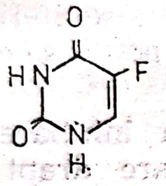
A. ANTIMETABOLIȚI

1. *Metrotrexatul*

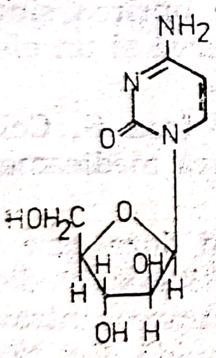


Acid L-(+)-N-[p-[[(2,4-Diamino-6-pteridinil) metil] metilamino] benzoil] glutamic

2. *5-Fluorouracilul*

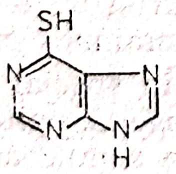


3. *Citozin-arabinozida*



1-β-D-arabinofuranozil-citozina

4. *6-Mercaptopurina*



5. *Hidroxiureea*

$$H_2N-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-OH$$

Fig. 3.28.

Scanned with OKEN Scanner

3.8.1.2. 5—Fluorouracilul (5—FU)

Acest medicament are activitate antitumorală față de unele tumori solide, cum sînt carcinoamele sînului, ovarului și colonului.

Mecanismul de acțiune al 5-fluorouracilului constă în transformarea lui în 5-fluorodezoxiuridilat, compus care inhibă puternic timidilat-sintetaza și în consecință sinteza ADN. Un al doilea proces biochimic pe care medicamentul îl suferă în organism și care joacă un rol în acțiunea sa citotoxică este transformarea în fluorouridin-trifosfat, care se încorporează în ARN, rezultînd un ARN anormal. Timidina (și alte nucleozide) stimulează încorporarea 5-fluorouracilului în ARN; în afară de aceasta, timidina întîrzie degradarea metabolică a medicamentului în ficat.

5-Fluorouracilul se administrează de obicei intravenos. După administrarea în doză unică a 10—15 mg/kg, concentrația plasmatică atinge un maxim de 0,1—1 nM, dar această concentrație scade rapid datorită metabolizării în ficat (și în alte țesuturi). La 6 ore după injectare, concentrația plasmatică a 5-fluorouracilului scade la sub 1 μM.

5-Fluorouracilul poate fi perfuzat în artera hepatică sau în vena portă, în vederea tratării metastazelor hepatice. Se administrează de asemenea intraperitoneal pentru tratamentul cancerului ovarian.

Peste 80% din cantitatea de 5-fluorouracil administrat intravenos sau intraarterial este convertit metabolic în dihidrofluorouracil, restul fiind excretat nemodificat prin urină. Formarea nucleotidelor active (5-fluorodezoxiuridin-monofosfat și 5-fluorouridin-trifosfat) prelungește supraviețuirea medicamentului în organism și determină amploarea acțiunii citostatice a acestuia.

Toxicitatea clinică a 5-fluorouracilului constă în efectele medicamentului asupra țesuturilor în diviziune rapidă în special măduva oaselor și mucoasa intestinală și bucală. După administrarea intravenoasă a unei doze de cură completă se observă o scădere a numărului de leucocite și trombocite după un timp cuprins între 4 și 7 zile, cu o renormalizare completă la 2 săptămîni de la ultima doză. Frecvent survin stomatite și diaree. Aplicînd tratamentul prin perfuzie intravenoasă continuă, timp de 5 zile, cu doze de 30 mg/kg/zi, se obține o diminuare a efectului mielosupresor, predominînd în acest caz simptomele digestive.

3.8.1.3. Citozin-arabinozida (ara—C)

Citozin-arabinozida, un analog structural al dezoxicitidinei, este utilizată singură sau asociată cu antracicline în tratamentul leucemiei acute mieloblastice. Medicamentul acționează, după transformarea sa în trifosfat, ca inhibitor al ADN-polimerazei, în competiție cu dezoxicitidintrifosfatul. În calitate de inhibitor al sintezei ADN, citozin-arabinozida acționează selectiv asupra fazei S a ciclului celular.

Citozin-arabinozida se administrează exclusiv parenteral, pentru a evita degradarea la nivelul epiteliului intestinal prin citidin deaminază. După administrarea intravenoasă are loc o distribuire rapidă a medicamentului în lichidele organismului. Remisiunea în leucemia acută mieloblastică este corelativă cu timpul de înjumătățire a medicamentului în plasmă.

În lichidul cefalo-rahidian, concentrația citozin-arabinozidei atinge 50% din concentrația plasmatică la 2 ore după injectare. Degradarea metabolică este mai lentă în lichidul cefalo-rahidian.

Din cauza degradării rapide a medicamentului, prin acțiunea citidin-deaminazei și a fazodependenței sale, citozin-arabinozida se administrează în perfuzie sau în doze de 50—100 mg la 8 sau 12 ore, timp de 5—10 zile.

Efectele secundare toxice ale citozin-arabinozidei sînt mielosupresia și lezarea epiteliului gastro-intestinal. A fost observată și o deprimare a imunității mediată celular. Complicațiile gastro-intestinale sînt frecvente în cursul tratamentului cu citozin-arabinozidă (grețuri, vărsături, diaree).

3.8.1.4. 6-Mercaptopurina (6—MP)

6-mercaptopurina este un medicament utilizat curent în tratamentul leucemiei limfoblastice acute (la copii) și al leucemiei mieloide acute.

Medicamentul se activează în organism prin transformare în nucleotidă. Sub această formă inhibă sinteza *de novo* a purinelor prin blocarea alosterică a enzimei fosforibozilpirofosfat amidotransferaza. Pe de altă parte, 6-mercaptopurina inhibă conversia acidului inozinic în acid adenilic și în acid guanilic.

6-mercaptopurina este bine absorbită pe cale orală; aproximativ 50% din doza administrată intră în circulația sistemică. Timpul de înjumătățire a concentrației plasmatice este de 20—45 minute. Eliminarea medicamentului se face predominant după transformarea metabolică a acestuia.

6-mercaptopurina este oxidată în organism la acid tiouric, oxidare realizată de xantin oxidază. Această enzimă este inhibată de compusul numit alopurinol; în consecință, administrarea perorală de alopurinol permite reducerea dozelor de 6-mercaptopurină cu 50—75%.

Toxicitatea medicamentului se manifestă, ca și în cazul altor antimetaboliți, în primul rînd asupra țesuturilor cu ritm rapid de diviziune, cum sînt măduva oaselor și epiteliul intestinal. Mielosupresia este maximă după 7 zile de la administrare; revenirea la normal este de obicei completă la 14 zile. 6-mercaptopurina mai determină de asemenea o anumită hepatotoxicitate, care este însă reversibilă.

3.8.1.5. Hidroxiureea

Acest medicament nu este un antimetabolit, dar va fi tratat la un loc cu compușii din această clasă, datorită faptului că este și el un inhibitor al sintezei ADN, prin blocarea ribonucleozidfosfat reductazei, enzima responsabilă de transformarea ribonucleotidelor în dezoxiribonucleotide.

Hidroxiureea este utilizată în primul rînd în sindroamele mieloproliferative cronice, mai ales în leucemia granulocitară cronică și în puseurile blastice ale acestei boli.

Hidroxiureea este ușor absorbită în tractul gastrointestinal. După administrarea perorală (capsule operculate), medicamentul atinge con-

centrația plasmatică maximă după 2 ore; după 24 de ore dispare complet. Aproximativ 80% dintr-o doză de 7—30 mg/kg se găsește în urină în primele 12 ore.

În leucemia granulocitară cronică, hidroxiureea se administrează inițial în doze masive (3 g/zi sau chiar mai mult). La asemenea doze, controlul hemogramei este obligatoriu la 3—4 zile. Durata tratamentului de atac este de 20 de zile. Întreruperea prematură a tratamentului poate să ducă la creșterea numărului de leucocite în timp foarte scurt. Pe de altă parte, este posibil ca după 7—10 zile de tratament intensiv să apară leucopenii severe, care însă se amendează rapid după încetarea tratamentului. Prelungirea remisiunii dată cu hidroxiuree — care, așa cum s-a văzut, se instalează rapid — se obține prin alternarea cu un citostatic cu un efect mai lent, dar mai durabil.

Efectele secundare toxice ale hidroxiureei constau mai ales în depresiunea medulară provocată de medicament.

3.8.2. Agenți alchilanți

În timp ce antimetaboliții interferează cu sinteza precursorilor ADN, agenții alchilanți interacționează chimic cu însăși molecula de ADN. Ei sînt capabili să formeze legături covalente cu acizii nucleici, ceea ce are ca rezultat alterarea funcțiunii acestora. Aceste reacții sînt de două categorii:

— *reacții de substituție* (alchilare) asupra bazelor purinice și pirimidinice, sau asupra grupărilor fosfat;

— *formarea de legături anormale,* inter- sau intracatenare.

Toți agenții alchilanți se caracterizează prin capacitatea de a forma în soluție intermediari electrofili (de diverse specii, în funcție de compusul utilizat) capabili să atace porțiunile nucleofile (=bogate în electroni) ale moleculelor-țintă, în primul rînd ale acizilor nucleici. Efectul citotoxic și mutagen al agenților alchilanți rezultă din interacțiunea lor cu moleculele de ADN. Agenții alchilanți își exercită acțiunea citotoxică pe durata întregului ciclu celular, dar acțiunea aceasta este mai marcată în cazul celulelor aflate în faza S.

Ținta preferată a atacului electrofil declanșat de agenții alchilanți este poziția 7 a guaninei; urmează poziția 1 a guaninei, apoi pozițiile 1, 3 și 7 ale adeninei și poziția 3 a citozinei.

Ca o consecință a lezării prin alchilare a diverselor porțiuni ale ADN apar ruperile monocatenare care au loc prin procesul enzimatic de reparare. Bazele purinice și pirimidinice alchilate sînt incizate prin acțiunea endonucleazelor. Se vede prin urmare că efectul primar al agenților alchilanți este amplificat datorită mecanismului natural de reparare. Formarea de legături intercatenare („cross-linking") ca urmare a acțiunii agenților alchilanți este strîns corelată cu citotoxicitatea fiecărui agent.

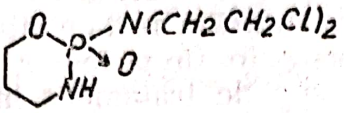
Cu toate că, principial, agenții alchilanți acționează conform unui mecanism comun, se deosebesc mult între ei în ceea ce privește proprietățile farmacocinetice.

În continuare vor fi expuși agenții alchilanți cei mai utilizați la ora actuală.

Scanned with OKEN Scanner

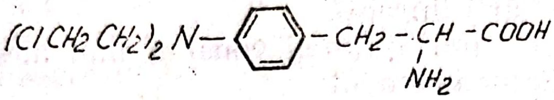
ALCHILANȚI

1. CICLOFOSFAMIDA



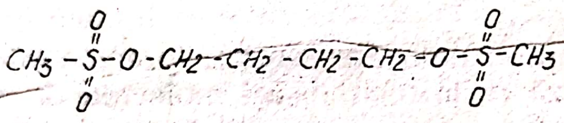
1-bis(2-cloretil)amino-1-oxo-2-aza-6 oxa-fosforidină

2. MELFALANUL



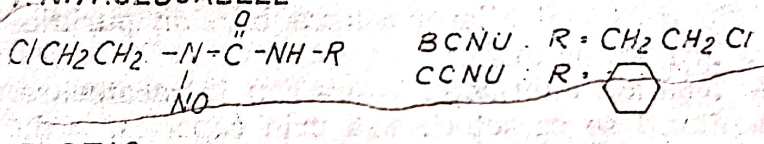
4-[Bis(2-cloretil)amino]-L-fenilalanină

3. BUSULFANUL

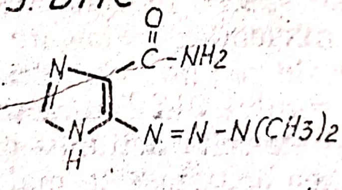


1,4-butandiol dimetansulfonat

4. NITROZOUREELE

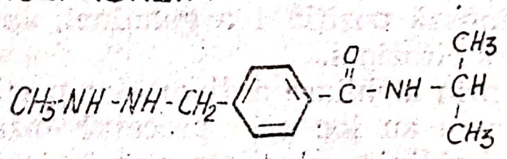


5. DTIC



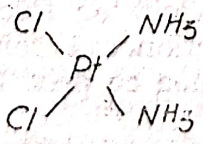
5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamidă

6. PROCARBAZINA



N-4-izopropil carbamoil benzil-N'-metilhidrazină

7. CIS - platina



CIS - diamino diclor platină

Fig. 3.29.

Scanned with OKEN Scanner

3.8.2.1. Ciclofosfamida

Indicațiile acestui medicament sînt foarte variate: cancerul sînului, cancerul bronșic, cancerul ovarian, seminomul, limfoamele, leucemiile.

Prima etapă a metabolizării medicamentului în ficat constă în formarea hidroxiciclofosfamidei. În continuare, una din căile metabolice duce la metaboliți inactivi (ceto- și carboxiciclofosfamida), pe cînd a doua duce la formarea fosforamidei azot-iperitice, principalul intermediar activ, și a acroleinei, compus toxic responsabil de un efect secundar frecvent întîlnit al medicamentului și anume cistita hemoragică.

Absorbția pe cale digestivă este eficace, practic egală cu cea obținută prin administrare intravenoasă. Scăderea concentrației plasmatice se face destul de rapid (timpul de înjumătățire este de 4—6 ore); concomitent cu această descreștere apar în ser metaboliții activi.

Eliminarea medicamentului se face prin urină, după metabolizare; formarea metaboliților activi, în special a acroleinei, este responsabilă de apariția cistitelor hemoragice. Un alt sindrom caracteristic este cel de retenție hidrică în tubul distal. Primul efect poate fi combătut prin reducerea concentrației metabolitului toxic prin creșterea diurezei; intervenind însă sindromul de retenție hidrică, hidratarea bolnavilor comportă riscuri; s-au semnalat și cazuri mortale.

Efectul mielosupresor este minim în cazul administrării perorale. La administrarea intravenoasă în doze mari, efectul mielosupresor este mai important, în special în ceea ce privește leucopenia; el apare către a 10-a zi de tratament și se amendează în interval de o săptămînă. Alte efecte toxice observabile sînt (în cazul administrării intravenoase de doze mari): grețuri, vărsături, alopecie.

3.8.2.2. Melfalanul

Acest medicament are un spectru de acțiune asemănător celui al ciclofosfamidei (limfoame, cancer ovarian, cancer al sînului, mielom multiplu).

Biodisponibilitatea medicamentului este incertă cînd este administrat peroral. Dozele trebuie ajustate, ținînd seama de toleranța medulară. Melfalanul pătrunde în celule prin transport activ — sistemul de transport al aminoacizilor seriei L. Concentrațiile mari de leucină și glutamină pot să reducă toxicitatea medulară a medicamentului.

Așa cum s-a spus, melfalanul este absorbit în mod variabil după administrare perorală. Între 20 și 50% din medicament se excretă prin fecale. După administrare intravenoasă, compusul dispare rapid din plasmă, timpul de înjumătățire fiind de aproximativ 2 ore, corespunzînd hidrolizei atomului de clor. Mai puțin de 15% din medicament se elimină prin urină, nemodificat.

Melfalanul nu determină apariția cistitei hemoragice. Are un efect mielosupresor marcat, afectînd atît granulocitele, cît și plachetele sangvine, efect care dispare după 10—14 zile.

3.8.2.3. Busulfanul

Busulfanul este utilizat în tratamentul leucemiei granulocitare cronice. Structura lui bifuncţională — două grupări metansulfonice la cele două capete ale unui lanţ hidrocarbonat — permite formarea de legături intercatenare („cross-linking"), dar acest lucru nu a fost demonstrat cu toată certitudinea.

Busulfanul se administrează pe cale orală. Acţiunea mielosupresoare este puternică şi persistentă, uneori ireversibilă, dacă au fost utilizate doze excesive.

În afară de efectul mielosupresor, busulfanul are două efecte secundare mai puţin curente: o fibroză pulmonară difuză şi un sindrom de tip Addison, caracterizat prin hiperpigmentaţie cutanată şi adinamie, dar fără ca funcţia suprarenalelor să fie afectată.

Absorbţia medicamentului este rapidă şi totală, iar scăderea concentraţiei plasmatice se face lent (timp de înjumătăţire de 4—7 zile), în concordanţă cu mielotoxicitatea durabilă observată în cursul tratamentului.

3.8.2.4. Nitrozoureele

Nitrozoureele azot-iperitate constituie o clasă de compuşi foarte liposolubili şi reactivi, avînd activitate faţă de limfoame, melanoame, tumori cerebrale şi carcinoame gastrointestinale. Cei mai utilizaţi compuşi din această clasă sînt BCNU şi CCNU.

Descompunera acestor substanţe în soluţia apoasă duce la formarea a doi intermediari, cloretildiazohidroxidul şi un izocianat. Primul se descompune mai departe cu eliminare de azot, dînd un ion de carbonium reactiv, care alchilează ADN la fel ca alchilanţii clasici. În plus, formarea moleculei de izocianat dă posibilitatea producerii unei reacţii de carbamilare a aminoacizilor din proteine (de exemplu gruparea epsilon-amino din lizină). Cu toate că acţiunea carbamilantă contribuie la activitatea antitumorală globală, este cert că puterea alchilantă rămîne principalul factor al acestei activităţi a nitrozoureelor.

Datorită reactivităţii excesive în soluţie apoasă, nitrozoureele dispar repede din sînge după ingerare sau injectare intravenoasă. Compuşii primitivi nu pot fi identificaţi în plasmă.

Activitatea excepţională a nitrozoureelor faţă de tumorile cerebrale se datoreşte cu certitudine solubilităţii lor în lipide. S-a demonstrat că porţiunea cloretil a CCNU atinge în sistemul nervos central o concentraţie de 30% faţă de concentraţia simultană din plasmă.

Cel mai important efect toxic al nitrozoureelor îl constituie mielosupresia, care apare tardiv, atingînd un maxim la 4—6 săptămîni de la tratament. Din acest motiv, un ciclu de tratament nu poate fi reluat decît după 6—8 săptămîni. Se constată o leucopenie şi o trombocitopenie gravă şi prelungită la bolnavii care au primit doze convenţionale de nitrozouree, în special la cei care au mai făcut chimioterapie. Uzul prelungit al acestor medicamente duce la o toxicitate medulară cumulativă şi chiar la aplazie medulară. S-au înregistrat cazuri de leucemie mielocitară acută după un tratament prelungit cu CCNU. Nitrozoureele induc şi toxicitate renală, efect care se dezvoltă însă lent.

3.8.2.5. DTIC

Medicamentul a fost proiectat ca antimetabolit, dar modul său de acțiune îl apropie de agenții alchilanți. Este utilizat în boala Hodgkin, în melanom și în sarcoame ale părților moi.

În organism DTIC suferă o transformare metabolică, cu generarea unui cation metil, specie alchilantă deosebit de reactivă; această transformare metabolică este mediată enzimatic, avînd loc numai în prezența microzomilor. În prezența luminii, DTIC suferă un alt gen de transformare, o descompunere spontană (adică nemediată enzimatic), ceea ce impune absența riguroasă a luminii în cursul stocării și utilizării medicamentului. Ținta preferată a intermediarului activ (cationul metil) este restul de guanină din ADN și ARN.

DTIC pare a fi activ în toate fazele ciclului celular. Farmacocinetica medicamentului este puțin studiată, neexistînd metode curente pentru determinarea DTIC sau a metaboliților săi. Se știe că medicamentul este absorbit foarte puțin la administrarea perorală; concentrația plasmatică este de 5 ori mai mare atunci cînd se administrează intravenos. În consecință, medicamentul este administrat numai intravenos, doza obișnuită fiind de 250 mg/m^2/zi, timp de 5 zile, la fiecare 3—4 săptămîni. Administrarea se face în perfuzie lentă, în absența riguroasă a luminii.

Nu există prea multe date în legătură cu eliminarea medicamentului. Termenul ultim al metabolismului DTIC, aminoimidazolcarboxamida, a fost identificat în urină.

Cele mai obișnuite efecte toxice ale medicamentului sînt grețurile și vărsăturile, simptome mai marcate la începutul tratamentului și care pot fi stăpînite prin reducerea dozei și mărirea ei progresivă. Mielosupresia este moderată și are loc într-un interval de 2—3 săptămîni de la tratament.

3.8.2.6. Procarbazina

Procarbazina (sau natulanul) este un medicament utilizat în boala Hodgkin, în tumorile cerebrale și în cancerul pulmonar.

Mecanismul de acțiune și metabolismul medicamentului, destul de complexe, nu sînt perfect elucidate. Procarbazina necesită o activitate metabolică, al cărei produs este o specie reactivă cu proprietăți alchilante, probabil un ion de metil, sau de benzildiazoniu. În orice caz, modul de acțiune al medicamentului, și anume metilările anormale ale ADN pe care le induce, îl încadrează printre agenții alchilanți.

Farmacocinetica procarbazinei este și ea incomplet elucidată. Medicamentul dispare rapid din plasmă după administrare intravenoasă, timpul de înjumătățire fiind de 7 minute. O parte însemnată din medicament trece în lichidul cefalorahidian.

Procarbazina este administrată de obicei peroral, dozele fiind de 100 mg/m^2/zi, timp de 10—15 zile. Acest tratament se repetă în fiecare lună. Medicamentul provoacă inapetență și grețuri moderate. Uneori

Scanned with OKEN Scanner

apar fenomene neurotoxice, cum sînt parestezia extremităților, somnolența și stările depresive (procarbazina este și un inhibitor al monoaminoxidazei). Neurotoxicitatea procarbazinei crește prin administrarea intravenoasă.

Experimental, procarbazina s-a dovedit a fi un puternic imunosupresor. De asemenea, pe plan clinic, este suspectată că are potențial cancerigen.

3.8.2.7. Cis-platina

Medicamentul acesta este, pînă în prezent, singurul compus al unui metal greu utilizat curent în chimioterapia cancerului. *Cis*-platina (*cis*-diaminodiclorplatina) se distinge atît prin mecanismul de acțiune, cît și prin spectrul larg de acțiune antitumorală. Medicamentul a intrat în experimentare clinică în anul 1971 și s-a dovedit foarte eficient în tratamentul tumorilor testiculare, al carcinomului ovarian și al tumorilor capului și gîtului.

Cis-platina suferă ionizare în mediul apos al celulei; rezultatul ionizării clorului este apariția unui ion încărcat pozitiv, capabil să interacționeze cu zonele nucleofile ale acizilor nucleici și ale proteinelor, formînd legături covalente intercatenare, analoage celor produse de agenții alchilanți bifuncționali. Țintele preferate sînt poziția 7 a guaninei și poziția 1 a guaninei. Totuși, absența aproape completă a rezistenței încrucișate cu compușii alchilanți, precum și relativa independență de ciclul celular sugerează existența altor mecanisme posibile.

După administrarea intravenoasă, dispariția medicamentului din plasmă are loc în două faze; primul timp de înjumătățire este de 25—50 de minute, al doilea de 60—70 de ore. Platina este strîns legată, prin legături covalente, de proteinele serice și eliminarea ei, pe cale exclusiv urinară, este foarte lentă; între 30—50% din doza administrată se elimină în decurs de 5 zile, cantitatea restantă reprezentînd medicamentul legat de proteinele plasmatice sau tisulare. *Cis*-platina are o slabă capacitate de pătrundere în sistemul nervos central.

Efectele toxice ale *cis*-platinei sînt de 3 categorii: renale, auditive și digestive, primul fiind cu mult cel mai nociv. Pentru prevenirea efectelor nefrotoxice, *cis*-platina se administrează după o perioadă de hidratare de 4—6 ore cu 1—2 litri de lichid și 25—50 g manitol. Doza totală este de obicei cuprinsă între 40—120 mg/m^2; această cantitate se administrează fie în doză unică, fie în doze zilnice de 20 mg/m^2, timp de 5 zile. În absența hidratării preventive, incidența nefrotoxicității este mare. Primul efect toxic la om este necroza epiteliului tubular distal și a tubilor colaterale. Alte efecte sînt: reducerea filtrării glomerulare, pierderi de magneziu, dereglarea reabsorției tubulare etc.

Un alt efect toxic este ototoxicitatea, manifestată prin scăderea acuității auditive la frecvențele înalte. În cursul tratamentului cu *cis*-platină sînt destul de frecvente grețurile și vărsăturile; în schimb, mielosupresia este moderată. Sînt posibile de asemenea reacții de hipersensibilitate: urticarie, hipotensiune, dispnee, care se pot combate cu antihistaminice și corticosteroizi.

3.8.3.
Antibiotice antitumorale

3.8.3.1. Bleomicina

Medicamentul cunoscut sub acest nume este un amestec de peptide cu greutate moleculară mică (1500 daltoni) obţinut dintr-o ciupercă aparţinînd genului Streptomyces. Compusul predominant îl constituie aşa-numita bleomicină A_2. Acţiunea primară a bleomicinei constă în ruperi mono- şi bicatenare ale ADN; această acţiune poate fi reprodusă în mixturi acelulare de ADN şi bleomicină A_2. Procesul debutează prin legarea bleomicinei (la capătul S-terminal) de molecula ADN, în raport molar de 1 mol bleomicină la 4—5 perechi de baze ale ADN. Legarea se face preferenţial în guanină. Pe de altă parte, ionul Fe^{++}, legat de porţiunea imidazolică, pirimidinică şi tiazolică a moleculei de bleomicină, pierde un electron, trecînd în Fe^{+++}; electronul cedat este acceptat de oxigen, formîndu-se ioni de superoxid şi radicali hidroxilici. Aceşti radicali atacă legăturile de ester fosforic dintre guanină şi timidină ori citozină. În acest mod se pun în libertate bazele componente ale ADN, în special bazele pirimidinice, ceea ce determină ruperi în molecula ADN. Acţiunea bleomicinei este specifică pentru ADN şi nu se exercită asupra ARN.

Celulele în culturi sincronizate par mai sensibile în faza G_2 sau în faza mitotică a ciclului celular. Totuşi, efectul letal se exercită şi asupra celulelor în G_1. O posibilitate de a mări efectul letal prin surprinderea celulelor în faza G_2 constă în administrarea bleomicinei în perfuzie continuă.

Leziunile ADN induse de bleomicină se manifestă prin ruperi şi pierderi cromozomiale. Este probabil că procesele reparatorii joacă un rol important în determinarea letalităţii acestor leziuni.

Medicamentul pătrunde lent în celule, atingînd concentraţia maximă în cîteva ore. Există o enzimă care inactivează bleomicina şi care a fost pusă în evidenţă atît în celulele normale, cît şi în cele maligne; această enzimă se găseşte mai ales în ficat, fiind absentă în plămîni şi în piele, care sînt şi ţesuturile cele mai sensibile la acţiunea bleomicinei.

Bleomicina se administrează prin injecţii subcutanate, intramusculare sau intravenoase, neexistînd diferenţe evidente între aceste căi în ceea ce priveşte răspunsul clinic. Medicamentul are un timp de înjumătăţire bifazic, primul de 24 de minute, al doilea de 2—4 ore. Cea mai mare parte a medicamentului este excretată nemodificată prin urină. Se deduce de aici că enzima care degradează bleomicina nu joacă un rol important în eliminarea medicamentului la bolnavii cu funcţia renală nealterată. Dimpotrivă, la bolnavii cu funcţie renală anormală, farmacocinetica medicamentului este foarte alterată.

Bleomicina poate fi injectată în spaţiul pleural sau intraperitoneal, în scopul reducerii revărsatelor maligne. Aproximativ 50% din cantitatea administrată intracavitar intră în circulaţia sistemică; restul este metabolizat în spaţiul intrapleural (sau intraperitoneal) sau eliminat imediat prin circulaţia portală.

Scanned with OKEN Scanner

Spre deosebire de majoritatea compuşilor antitumorali, bleomicina are o slabă toxicitate medulară. Efectul toxic primar al bleomicinei constă în inducerea de pneumonii subacute sau cronice, care pot evolua spre fibroze interstiţiale şi pot fi fatale. Simptomele clinice şi semnele radiologice ale toxicităţii pulmonare provocată de bleomicină pot fi uşor confundate cu alte sindroame observate la bolnavii canceroşi, inclusiv tumori pulmonare metastatice. Bleomicina mai determină şi o toxicitate cutanată ieşită din comun (eriteme, induraţii şi îngroşări ale pielii, descuamări, hiperpigmentaţie).

3.8.3.2. Antraciclinele

Compuşii cei mai importanţi din această clasă sînt daunorubicina, doxorubicina (adriamicina, adriablastina) şi epidoxorubicina; primele două sînt produşi naturali (izolate din diverse specii de Streptomyces), cel de al treilea fiind un produs de semisinteză, avînd ca punct de plecare daunorubicina. În timp ce daunorubicina este utilizată aproape exclusiv în leucemiile acute, doxorubicina este probabil compusul cu cel mai larg spectru de acţiune antitumorală. Efectele toxice severe ale acestui din urmă compus au determinat cercetări care au dus la sinteza epidoxorubicinei.

Toţi aceşti trei compuşi sînt caracterizaţi prin prezenţa în molecula lor a unei structuri aminoglucidice, legată glicozidic de un rest de naftacendionă.

Daunorubicina este activă în leucemia acută limfocitară şi în leucemia acută mielocitară. Doxorubicina este utilă în tratamentul carcinoamelor sînului, plămînului, tiroidei şi ovarului, precum şi în sarcoamele ţesuturilor moi.

Antraciclinele au o triplă acţiune biologică: intercalare în moleculele de ADN, complexarea cationilor bivalenţi, participarea la reacţii de oxido-reducere. În plus, aceşti compuşi interacţionează direct cu membrana celulară, determinînd alterări ale funcţiei acesteia.

Intercalarea antraciclinelor în molecula de ADN are ca rezultat blocarea ADN, a ARN şi a sintezei proteice. Activitatea antitumorală a diverşilor compuşi din această clasă este în strînsă corelare cu capacitatea lor de a se lega de molecula ADN. Fireşte, celule-

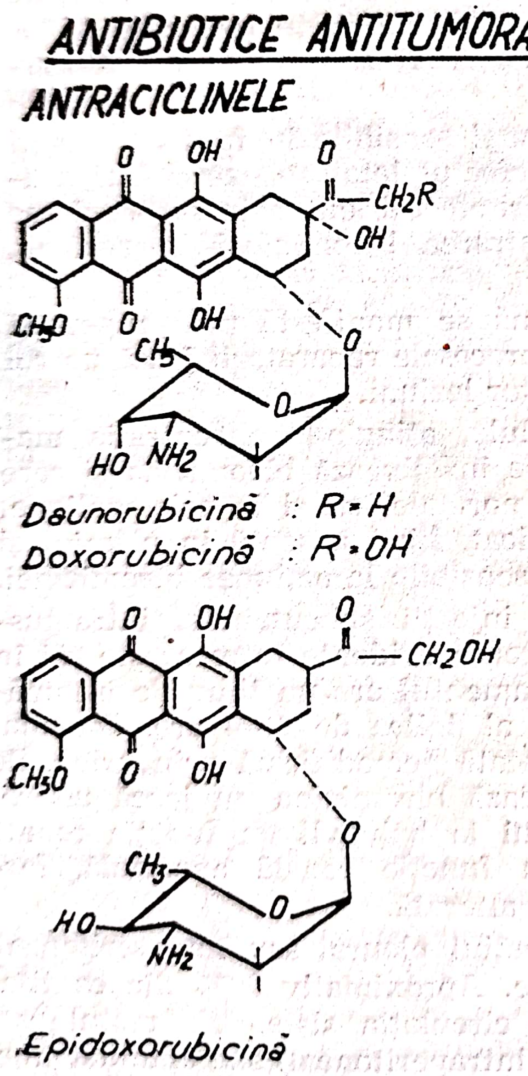


Fig. 3.30.

Scanned with OKEN Scanner

le cu ritm de creștere rapid, cum sînt cele tumorale, sînt cele mai afectate. Antraciclinele provoacă ruperi monocatenare ale ADN, slăbind concomitent capacitatea de reparare a ADN. Multe antracicline induc efecte mutagene, cancerigene și teratogene.

Cel mai important metabolit al doxorubicinei este doxorubicinolul, rezultînd din reducerea compusului original, care are și el activitate antitumorală, deși mai slabă. Compusul inițial și metabolitul acestuia predomină în bilă și în urină. Curba dispariției medicamentului din plasmă are 3 timpi de semiviață, la 11 minute, 3 ore și respectiv 25—28 de ore. Sediul principal al metabolizării antraciclinelor este ficatul. Clearance-ul renal al doxorubicinei este redus, ceea ce face să nu fie nevoie de reducerea dozelor în cazul unei disfuncții renale. Dimpotrivă, disfuncția hepatică și în special valori crescute ale bilirubinei, impun modificarea dozelor.

Antraciclinele dau mielosupresie și inflamații ale mucoaselor; aceste efecte toxice sînt cele care limitează doza. Alopecia se întîlnește aproape totdeauna. Extravazarea accidentală a acestor compuși duce la reacții locale severe, de la eritem și dureri la ulcerații profunde, leziuni care se vindecă foarte încet.

Un efect toxic neprevăzut și de o extremă gravitate al doxorubicinei este toxicitatea cardiacă a acesteia. Din punct de vedere clinic, există două aspecte. Primul se desfășoară ca un sindrom acut, patent la cîteva ore sau zile de la administrare, fără legătură cu doza cumulativă și care se manifestă prin tulburări de ritm și insuficiență cardiacă. Electrocardiograma pune în evidență aritmii supraventriculare și tahicardie ventriculară. Unii bolnavi fac un sindrom miocardic-pericardic, care poate să ducă la moarte subită.

Al doilea aspect este o cardio-miopatie cumulativă, dependentă de doza totală, care poate să ducă la o insuficiență cardiacă congestivă la 1—10% din bolnavii care au primit o doză totală de 550 mg/m^2 (sau mai mult) de doxorubicină. Patologia acestei leziuni este unică și inconfundabilă.

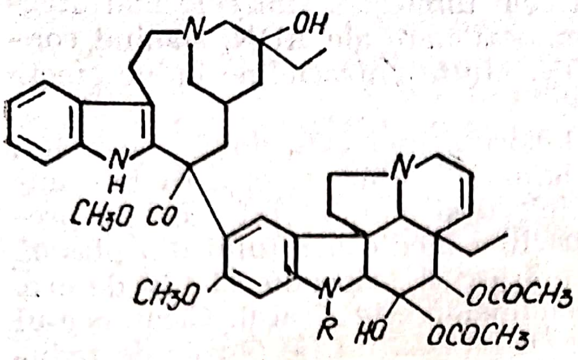
Important este faptul că efectul antitumoral al acestor compuși poate fi disociat de cardiotoxicitatea lor. Un exemplu îl oferă epidoxorubicina, cu activitate antitumorală similară doxorubicinei, dar cu efecte cardiotoxice sensibil reduse.

3.8.4.
Alcalozi din Vinca rosea

3.8.4.1. **Vinblastina, Vincristina**

Acești doi compuși, izolați din planta ornamentală *Vinca rosea*, au o structură aproape identică, dar se deosebesc mult în ceea ce privește activitatea antitumorală și toxicitatea.

Alcaloizii din Vinca acționează prin legarea lor cu tubulina, o proteină dimerizată care se găsește în fracțiunea solubilă a citoplasmei tuturor celulelor, în echilibru cu o formă polimeră, care joacă un rol important în formarea fusului mitotic, în conservarea structurii celulare și în tranzitul neurotransmițătorilor. Prin legarea lor cu tubulina, alca-



Vinblastina : R = CH_3
Vincristina : R = CHO

Fig. 3.31.

loizii din Vinca împiedică formarea fusului mitotic. Alți doi alcaloizi, colchicina (din brîndușa de toamnă) și podofilotoxina (din mătrăgună) au în comun cu alcaloizii din Vinca rosea, calitatea de otrăvuri ale fusului mitotic.

Acțiunea primară a alcaloizilor din Vinca se manifestă prin oprirea celulelor în metafază. Totuși, s-a observat că celulele în cultură sînt mai sensibile la efectul citotoxic al acestor compuși în faza S a ciclului celular.

Pentru ambii alcaloizi, concentrația plasmatică maximă este de 0,4 μM. Urmează dispariția medicamentului din plasmă, care are loc în trei faze, caracterizată fiecare printr-un timp de înjumătățire propriu. Pentru vincristină, acești timpi sînt de 0,85, 7,4 și respectiv 164 de minute, pentru vinblastină cele trei valori sînt: 4,5 minute, 53 de minute și 20 de ore. Cantitățile excretate prin urină sînt mici în cazul ambelor medicamente. Excreția prin fecale este de 70% în cazul vincristinei, după prealabilă metabolizare hepatică. Excreția prin fecale a vinblastinei este de numai 10%.

Atît vincristina, cît și vinblastina, se administrează prin injecții intravenoase în doze de 1—1,4 mg/m^2 pentru vincristină și de 0,1 mg/kg în cazul vinblastinei. Administrarea de vincristină poate fi repetată săptămînal sau la intervale mai lungi. Dozele totale depășind 2 mg sînt adesea asociate cu o neurotoxicitate progresivă și incapacitantă. Primele semne sînt diminuarea reflexelor și parestezia extremităților. Neurotoxicitatea mai avansată se traduce prin paralizia membrelor. La doze și mai mari se observă ileus paralitic, datorită afectării sistemului nervos autonom. Deficitul motor nu poate fi integral amendat prin întreruperea tratamentului. În contrast, efectul mielosupresor al vincristinei este redus.

Spre deosebire de vincristină, vinblastina nu induce toxicitate neurologică, are în schimb o puternică acțiune mielosupresoare, manifestată mai ales prin leucopenie. Vinblastina mai determină frecvent inflamații ale mucoaselor.

Se recomandă reducerea dozelor de vincristină, ca și de vinblastină, la bolnavii cu funcția hepatică alterată. Nu este nevoie de o asemenea reducere în caz de insuficiență renală.

3.8.5.
Enzime

3.8.5.1. L-asparaginaza

Creșterea celulară — fie că este vorba de celule normale, fie de celule maligne — depinde de accesibilitatea unor factori nutritivi care participă la sinteza proteinelor, a lipidelor și a acizilor nucleici. Unii din

acești factori pot fi sintetizați de organism, alții trebuie luați așa cum sînt din hrană. În această categorie din urmă intră unii aminoacizi, numiți din această cauză aminoacizi esențiali.

L-asparagina este un aminoacid neesențial, pe care organismul uman îl poate sintetiza printr-o reacție de transaminare, donorul grupării amino fiind L-glutamina. Această reacție de transaminare are loc sub influența enzimei asparagin sintetaza. În anumite tumori maligne această enzimă se găsește în concentrații scăzute. În celulele tumorale lipsite de asparagin-sintetază, L-asparagina nu poate fi obținută decît din stocul aminoacizilor în circulație.

Enzima L-asparaginaza își exercită efectul antitumoral prin rapida și totala depleție a stocului circulant de L-asparignă. Enzima aceasta este o proteină cu greutate moleculară de 133 000 daltoni. Efectele L-asparaginazei asupra celulei rezultă din inhibarea sintezei proteice. Se observă și o inhibare a sintezei ADN, dar aceasta este o consecință a blocării sintezei proteice.

L-asparaginaza se administrează intravenos sau intramuscular. Dozele uzuale sînt de 6 000 UI/m^2 la fiecare două zile, timp de 3—4 săptămîni. L-asparaginaza mai poate fi detectată în sînge chiar și la 3 săptămîni după administrare. Primul timp de înjumătățire este cuprins între 14 și 21 de ore. Inițial enzima se distribuie în interiorul spațiului intravascular. Pătrunderea enzimei în lichidul cefalorahidian este limitată și concentrația ei scade rapid; totuși, enzima își manifestă aici efectul antileucemic. În cazul administrării directe în lichidul cefalorahidian nu se obține un avantaj terapeutic evident.

Efectele toxice ale L-asparaginazei se grupează în două mari categorii. Prima constă din fenomene legate de sensibilizarea imunologică datorită proteinei străine, cealăltă rezultînd din inhibarea sintezei proteice. Cel mai adesea, fenomenele de hipersensibilitate, cum sînt urticaria, edemul laringian, spasmul bronșic, hipotensiunea, apar după mai multe serii de tratament. Ele sînt, de altfel, destul de puțin frecvente (sub 10%).

Alte efecte toxice sînt legate de inhibarea sintezei proteice: hipoalbuminemia, scăderea fibrinogenului, a protrombinei serice și a altor factori de coagulare, scăderea insulinei serice (cu fenomene de hiperglicemie), descreșterea lipoproteinelor serice, disfuncție cerebrală, chiar comă. Acest din urmă sindrom poate fi datorat unei concentrații scăzute, determinată de medicament, a L-asparaginei sau a L-glutaminei. L-asparaginaza mai dă pancreatită acută și tulburări hepatice.

Aproximativ doi din trei bolnavi tratați cu L-asparaginază au avut grețuri, vărsături și senzație de frig, ca reacții imediate, curabile cu antiemetice, antihistaminice sau corticosteroizi.

L-asparaginaza nu are toxicitate medulară, nici nu are efecte dăunătoare asupra mucoasei gastrointestinale.

Scanned with OKEN Scanner

3.9.
Lista principalelor citostatice uzuale

DORIS BUCUR-PELAU

A) *L-Asparaginaza*
Sinonime: Crasnitin, Colospase (L-ASP)

B) *Bleomicina*
Sinonime: Bleomycinum
Busulfan
Sinonime: Myleran, Citosulfan
BCNU
Sinonime: Carmustin, Carmubris

C) *CCNU*
Sinonime: Lomustine, Nipalkin
Clorambucil
Sinonime: Leukeran, Chloraminophène, Amboclorin, Chlorbutin
Cis-Platin, Cis-diaminodicloroplatina
Sinonime: Cis-Platinum, Platinol, Platidiam, Platinex, Platiblastin, Cisplatil, Romcis (DDP, CDDP)
Carboplatin
Ciclofosfamida
Sinonime: Endoxan, Cytoxan, Cyclophosphan, Cyclostin, Clafen (CMP, CTX)
Citozin-Arabinozida
Sinonime: Cytarabine, Aracytin, Arabinosyl, Cytosine, Alexan, Cytosar, Udicil (ARA-C)

D) *Dacarbazina. DTIC*
Sinonime: Imidazol, -Carboxamida, Deticene, Daltrizen (DTIC)
Dactinomicina
Sinonime: Actinomycin D, 6 Meractinomycin, Cosmegen, Lyovac-Cosmegen (ACT-D)
Daunorubicina
Sinonime: Daunomycin, Rubidomycine, Daunoblastine, Cérubidine, Ondena (DNR)
Doxorubicina
Sinonime: Adriamicina, Adriablastina (ADM)

E) *Epipodofilotoxina*
Sinonime: Teniposid, Vumon (VM 26)
Epidoxorubicina
Sinonime: Farmorubicina

F) *Fluorouracil*
Sinonime: 5-Fluorouracil, Fluoroblastin, Efudix, Efluderm (5-FU)
Ftorafur (FTO)

H) *Hidroxiureea*
Sinonime: Hydrea, Onco-carbide, Hydroxycarbamide, Litalir (HUR)

I) *Idarubicina*
Ifosfamida
Sinonime: Holoxan (IFO)

Scanned with OKEN Scanner

M) *Mecloretamina*
Sinonime: Nitrogen-Mustard, Mustargen, Mustine, Caryolysine (HN_2)
Melfalan
Sinonime: Alkeran, Melphalan, Sarcolizina, Levofalan, Fenilalanin — Lost (L-PAM)
Mercaptopurin
Sinonime: Purinethol, 6-Mercaptopurină (6-MP)
Mitomicina C
Sinonime: Mutamycin, Mitomycin C (Mit-C)
Metotrexat
Sinonime: Methtrotexate, Amethopterin, Antifolan (MTX)
Mitramicina
Sinonime: Mithracin. Olivomycin
Metil-CCNU
Sinonime: Semustine

P) *Procarbazina*
Sinonime: Natulan, Methylhydrazin, Ibenzmethyzin (PRO)

S) *Streptozotocina*
Sinonime: Zanosar (STZ)

T) *Tioguanina*
Sinonime: 6-Thioguanine, Lanvis (6-TG)
Tiotepa
Sinonime: Girostan, Thio-Tepa
Trofosfamida
Sinonime: Ixoten (TRO)

V) *Vinblastina*
Sinonime: Vinblastinsulfat, Velbe, Vincaleucoblastina (VLB)
Vincristina
Sinonime: Oncovin, Vincristine, Leucid (VCR)
Vindesina
Sinonime: Vindesinsulfat, Eldisine.

3.10.
Scheme de polichimioterapie selecţionate şi utilizate în principalele localizări

DORIS BUCUR-PELAU

I. *Tumori solide*

3.10.1. Cancerul de sîn
3.10.1.1. Combinaţii cu ciclofosfamidă
3.10.1.2. Combinaţii cu doxorubicină
3.10.2. Cancerul ovarian
3.10.2.1. Monochimioterapie
3.10.2.2. Combinaţii cu ciclofosfamidă şi cisplatin
3.10.3. Corioepiteliomul
3.10.4. Tumori testiculare
3.10.5. Cancerul bronho-pulmonar cu celule mici
3.10.5.1. Combinaţii care includ ciclofosfamida
3.10.5.2. Combinaţii cu cisplatin-etoposid

Scanned with OKEN Scanner

3.10.6. Cancerul bronho-pulmonar epidermoid și alte tipuri histologice
3.10.7. Osteosarcomul
3.10.8. Sarcoamele de părți moi
3.10.8.1. Combinații cu ciclofosfamidă
3.10.8.2. Alte combinații
3.10.9. Cancerul esofagian
3.10.10. Tumori gastrointestinale
3.10.10.1. Combinații cu 5-fluorouracil sau ftorafur și/sau compuși de nitrozuree
3.10.10.2. Combinații cu adriamicină
3.10.11. Cancerul vezical
3.10.12. Tumoarea Wilms

II *Boli maligne de sistem**

3.10.13. Boala Hodgkin
3.10.14. Limfoamele nonhodgkiniene
3.10.15. Leucemia acută limfatică
3.10.16. Leucemia limfatică cronică
3.10.17. Leucemia acută mieloidă
3.10.18. Leucemia mieloidă cronică

III *Scheme agresive de chimioterapie general aplicabile*

I *Tumori solide*

Pentru tumorile solide se aplică 6—12 serii de chimioterapie în funcție de secvența în care se utilizează tratamentul citostatic în raport cu cel chirurgical sau radioterapia.

3.10.1.
Cancerul de sîn

3.10.1.1. **Combinații cu ciclofosfamidă**

- *Regimul CMF*

Ciclofosfamidă	100 mg/m² p.o. zilele 1—14
Metotrexat	40mg/30*mg/m² i.v. zilele 1+8
5-Fluorouracil	600/400* mg/m² i.v. zilele 1+8

Se repetă la 28 de zile
La bolnave peste 65 ani

- *Regimul CMF modificat*

Ciclofosfamidă	500 mg/m² i.v. zilele 1+8
Metotrexat	40 mg/m² i.v. zilele 1+8
5-Fluorouracil	600 mg/m² i.v. zilele 1+8

Se repetă la 28 de zile

Durata tratamentului este de 6 cicluri (corespunzînd la 6 luni). 5-fluorouracilul poate fi înlocuit cu ftorafur 1 000—1 500 mg/m² i.v. zilele 1+8.

- *Regimul CMFP*

Ciclofosfamidă	100 mg/m² p.o. zilele 1—14
Metotrexat	40 mg/m² i.v. zilele 1+8
5-Fluorouracil	600 mg/m² i.v. zilele 1+8
Prednison	40 mg/m² p.o. zilele 1—14

* Sînt prezentate numai cîteva scheme selecționate.

- *Regimul CMFVP* (Cooper)

Vincristină	0,035 mg/kg i.v. săptămînal, 6 săptămîni
Ciclofosfamidă	2–2,5 mg/kg p.o. zilnic, 8 săpt
5-Fluorouracil	12 mg/kg i.v. zilele 1–4, 1 săptămînă, apoi 500 mg i.v. săptămînal, timp de 7 săptămîni.
Metotrexat	25–50 mg i.v. din a doua săptămînă, săptămînal, 7 săptămîni
Prednison	0,75 mg/kg p.o. zilnic, o săptămînă, apoi se reduce doza cu 50% săptămînal și se întrerupe după 6–8 săptămîni

- *Regimul CMFVP* (modificat)

Ciclofosfamidă	80 mg/m² p.o. zilele 1–5
Metotrexat	20 mg/m² i.v. zilele 1–5
5-Fluorouracil	600 mg/m² i.v. zilele 1–5
Vincristină	1 mg/m² (max. 2 mg) i.v. zile 1–5
Prednison	40 mg/m² p.o. zilele 1–5

Se repetă la 3 săptămîni

3.10.1.2. Combinații cu doxorubicină

Sînt utilizate dacă nu există citostaticele care intră în combinațiile menționate anterior, sau dacă nu mai sînt eficiente, sau la bolnavele cu risc crescut (rată rapidă de creștere a tumorii, interval liber de boală mai scurt de 2 ani, tratament citostatic anterior).

- *Regimul FAC*

5-Fluorouracil	500 mg/m² i.v. zilele 1+8
Adriamicină	50 mg/m² i.v. ziua 1 sau 30 mg/m² i.v. zilele 1+8
Ciclofosfamidă	500 mg/m² i.v. ziua 1 sau 100 mg/m² p.o. zilele 1–14

- *Regimul VAC*

Vincristină	1.5 mg/m² ziua 1 (să nu se depășească 2 mg)
Adriamicină	60–75 mg/m² ziua 1
Ciclofosfamidă	200 mg/m² în 3 doze administrate p.o. zilele 2–5

Exemplu: 3 × 100 mg = 3 × 2 tablete endoxan timp de 4 zile
Se repetă la 4 săptămîni.

3.10.2.
Cancerul ovarian

3.10.2.1. Monochimioterapie

Melfalan (levofalan)	4 mg/m² × 2 zilnic p.o. zilele 1–5
Cisplatin	60–80 mg/m² i.v. ziua 1
Ciclofosfamidă	800–1600 mg/m² i.v. la 3–4 săptămîni

3.10.2.2. Combinații cu ciclofosfamidă și cisplatin

a)

Ciclofosfamidă	600 mg/m² i.v. ziua 1
Cisplatin	80 mg/m² i.v. ziua 3

Se repetă la 3–4 săptămîni

b)

Ciclofosfamidă	600 mg/m² i.v. ziua 4
Cisplatin	20 mg/m² i.v. zilelele 1–5

Se repetă la 3 săptămîni

Scanned with OKEN Scanner

c) Ciclofosfamidă	750 mg/m^2 i.v. ziua 1
Cisplatin	50 mg/m^2 i.v. ziua 1
Se repetă la 3 săptămîni	

- *Regimul CAP (PAC)*

Ciclofosfamidă	500 mg/m^2 i.v. ziua 1
Adriamicină	50 mg/m^2 i.v. ziua 1
Cisplatin	50 mg/m^2 i.v. ziua 1
Se repetă la 4 săptămîni	

- *Regimul HEXA–CMF*

Hexametilmelamină	150 mg/m^2 p.o. zilele 1–14
Ciclofosfamidă	150 mg/m^2 p.o. zilele 1–14
Metotrexat	40 mg/m^2 i.v. zilele 1+8
5-Fluorouracil	600 mg/m^2 i.v. zilele 1+8
Se repetă la 4 săptămîni	

5-Fluorouracilul se poate înlocui cu ftorafur 600 mg/m^2 i.v. zilele 1–14

- *Regimul CHAD (=CHAP)*

Ciclofosfamidă	600 mg/m^2 i.v. ziua 1
Hexametilmelamină	200 mg/m^2 p.o. zilele 8–22
Doxorubicină	25 mg/m^2 i.v. ziua 1
Cisplatin	50 mg/m^2 i.v. ziua 1
Se repetă la 4 săptămîni	

- *Regimul CHAP 2*

Ciclofosfamidă	500 mg/m^2 i.v. ziua 3
Hexametilmelamină	150 mg/m^2 p.o. zilele 4–14
Doxorubicină	30–50 mg/m^2 i.v. ziua 3
Cisplatin	50 mg/m^2 i.v. ziua 1
Se repetă la 3–4 săptămîni	

- *Regimul CHAP 5*

Ciclofosfamidă	100 mg/m^2 p.o. zilele 15–28
Hexametilmelamină	150 mg/m^2 p.o. zilele 15–28
Doxorubicină	35 mg/m^2 i.v. ziua 1
Cisplatin	50 mg/m^2 i.v. ziua 1
Se repetă la 5–6 săptămîni	

3.10.3. Corioepiteliomul (Boala trofoblastică gestațională)

- *Cazurile cu risc scăzut*

Metotrexat	10–20 mg/m^2 i.v. zilele 1–5
Actinomicină	0,3 mg/m^2 i.v. zilele 1–7

Doza maximă unică 0,5 mg/zi
Se repetă la 14–21 de zile
Durata tratamentului: pînă la dispariția tuturor modificărilor datorate prezenței tumorii și negativarea titrului HCG (gonadotrofinei corionice), + 2,3 cure pentru siguranță.

- *Cazurile cu risc intermediar*

Se va efectua un tratament secvențial cu:

A) Etoposid	100 mg/m^2 i.v. zilele 1–5
B) Hidroxiuree	500 mg/m^2 p.o. ziua 1
Metotrexat	50 mg/m^2 i.m. zilele 2, 4, 6, 8
Leucovorin	6 mg/m^2 i.m. zilele 3, 5, 7, 9
6-Mercaptopurină	75 mg/m^2 p.o. zilele 3, 5, 7, 9
C) Actinomicină D	0,5 mg i.v. zilele 1–5

Tratamentul se aplică în secvența ABC BABC
În caz de rezistență, regimul ineficient va fi înlocuit cu: vincristină 0,8 mg/m^2 i.v. zilele 1+3 ciclofosfamidă 400 mg/m^2 i.v. zilele 1+3
Curele se repetă la 7 zile interval dacă hemograma o permite.

Scanned with OKEN Scanner

- *Cazurile cu risc crescut*

Titrul moderat crescut al gonadotrofinei corionice (HCG) (sub 100 000 IU/24 de ore)

Metotrexat	15–20 mg/m² i.v. zilele 1–5
Actinomicină D.	0,3 mg/m² i.v. zilele 1–5

Doza maximă unică este de 0,5 mg pe zi
Tratamentul se repetă la 14–21 de zile
Titrul crescut al gonadotrofinei corionice (HCG) (peste 100 000 IU/24 de ore)

Metotrexat	15–20 mg/m² i.v. zilele 1–5
Actinomicină D	0,3 mg/m² i.v. zilele 1–5
6-Mercaptopurină	200 mg/m² p.o. zilele 1–5

Se repetă la 14–21 de zile

- *Regimul CHAMOCA*

Ciclofosfamidă	600 mg/m² i.v. ziua 4 400 mg/m² i.v. ziua 9
Hidroxiuree	1 000 mg/m² perfuzie continuă ziua 1
Doxorubicină (Adriamicină)	30 mg/m² i.v. ziua 9
Metotrexat	100 mg/m² i.v. ziua 2 200 mg/m² perfuzie de 12 ore ziua 2
Vincristină (Oncovin)	1 mg/m² i.v. ziua 2
Leucovorin (Citrovorumfactor)	2 × 15 mg/m² p.o. zilele 3–5
Dactinomicină (Actinomicină D)	0,5 mg/m² i.v. zilele 4, 5, 6

- În caz de rezistență la tratament sau evoluția bolii:

Metotrexat	500 mg i.v. timp de 24 de ore, ca doză inițială masivă;
după 24 de ore:	
Leucovorin	40 mg/m² i.v.
apoi	4 mg/m² i.v. la fiecare 6 ore, zilele 2–4
Se repetă la	7–14 zile

Durata tratamentului: pînă cînd modificările tumorale au regresat și s-a negativat titrul HCG + 1—2 cure pentru siguranță (titrul HCG în platou este considerat o lipsă de răspuns la tratament).

Endoxan (Ciclofosfamidă)	1 000 mg/m² i.v. ziua 1
Doxorubicină (Adriamicină)	40 mg/m² i.v. ziua 1
Se repetă la 21, 28 de zile	
Cisplatin	50 mg/m² i.v. ziua 1
Bleomicină	15 U/24 ore în perfuzie continuă zilele 1–4
Etoposid	100 mg/m² i.v. zilele 1–4

3.1.0.4.
Tumori testiculare (toate tipurile)

- *Regimul ESSEN*

Două cure alternative, fiecare cu bleomicină, vinblastină și doxorubicină/cisplatin

A. Vinblastină	0,2 mg/kg i.v. zilnic, zilele 1+2
Bleomicină	30 U în perfuzie continuă zilnic, 5 zile consecutive.
B. Adriamicină	60 mg/m² i.v. ziua 1
Cisplatin	20 mg/m² i.v. zilnic, 5 zile consecutive perfuzie continuă

După ce s-a obținut remisiunea completă, se fac cel puțin 6 cure (total).

Scanned with OKEN Scanner

C. Regim alternativ

Holoxan	40 mg/kg i.v. zilele 1—5
Etoposid	120 mg/m² p.o. zilele 1—5

● *Regimul EINHORN*

Inducție :

Cisplatin	20 mg/m² în perfuzie scurtă zilele 1—5 la fiecare 3 săptămîni, total × 3
Vinblastină	6 mg/m² zilele 1+2 la fiecare 3 săptămîni, total × 5
Bleomicină	30 mg i.v. 12 săptămîni începînd cu ziua 2 (9, 16 etc.)

În zilele de tratament, 2, 16, 30, cisplatinul și bleomicina vor fi administrate la 6 ore după vinblastină, în zilele 44 și 58 bleomicina este administrată la 6 ore după vinblastină.

Întreținere :

Vinblastină	0,2—0,3 mg/kg i.v., la 3 săptămîni, × 12
Cisplatin	50 mg/m² i.v. la 6 săptămîni, × 6

În cazul tumorilor seminomatoase, pot fi utilizate ciclofosfamida și combinații conținînd ciclofosfamidă :

● *Regimul COMF*

Ciclofosfamidă	200 mg/m² p.o. zilnic la 14 zile
Vincristină (Oncovin)	2 mg i.v. zilele 1+7
Metotrexat	15 mg/m² i.v. în 4 doze × 2 săpt.
5-Fluorouracil	400 mg/m² i.v. timp de 5 zile

Se repetă la interval de 4—6 săptămîni

● *Regimul Bleo—COMF*

Bleomicină	30 U i.m. 4 doze × 2 săptămîni
Ciclofosfamida	200 mg/m² p.o. zilnic la 14 zile
Vincristină (Oncovin)	2 mg i.v. zilele 1+7
Metotrexat	15 mg/m² i.v. în 4 doze × 2 săpt.
5-Fluorouracil	400 mg/m² i.v. timp de 5 zile

Se repetă la 4—6 săptămîni interval

● *Regimul SKINNER*

Dactinomicină (Actinomicină D)	1 mg i.v. timp de 12 ore zilele 1—5 (6)
Metotrexat	5 mg p.o. zilele 1,3+5
Ciclofosfamidă	2 mg/kg p.o. zilele 1—5
Vincristină (Oncovin)	2 mg i.v. ziua 4
Prednison	20 mg p.o. zilele 4—6

● *Regimul VAB—6*

Inducție :

Ciclofosfamidă	600 mg/m² i.v. ziua 1
Vinblastină	4 mg/m² i.v. ziua 1
Actinomicină D	1 mg/m² i.v. ziua 1
Bleomicină	30 mg/m² în perfuzie continuă zilele 1—3
Cisplatin	120 mg/m² i.v. ziua 4

3—5 cicluri la interval de 3—4 săptămîni, al 3-lea și al 5-lea ciclu fără bleomicină

Întreținere :

Vinblastină	4 mg/m² i.v. ziua 1
Actinomicină D	1 mg/m² i.v. ziua 1

Se repetă la fiecare 3 săptămîni

Scanned with OKEN Scanner

3.10.5.
Cancerul bronho-pulmonar cu celule mici

3.10.5.1. Combinații care includ ciclofosfamida

- *Regimul ACO I*

	ACO I	ACO II
Adriamicină	50 mg/m² ziua 2	40 mg/m² i.v. ziua 1
Ciclofosfamidă	400 mg/m² p.o. sau i.v. zilele 1–5	1500 mg/m² i.v. ziua 1
Vincristină	2 mg i.v. ziua 1	2 mg i.v. ziua 1

- *Regimul BACO*

Bleomicină	15 mg i.v. sau i.m. zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36
Adriamicină	50 mg/m² i.v. zilele 1+22
Ciclofosfamidă	500 (–750) mg/m² i.v. zilele 1+22
Vincristină (Oncovin)	1 mg i.v. zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36

- *Regimul COMB*

Ciclofosfamidă	0,8–1,0 g/m² i.v. la 4–6 săptămîni
Vincristină (Oncovin)	1 mg/m² i.v. săptămînal
Metil-CCNU	100 mg/m² p.o. la 4–6 săptămîni
Bleomicină	15–30 mg i.v. sau i.m. săptămînal

- *Regimul CAP*

Ciclofosfamidă	400 mg/m² i.v. ziua 1
Adriamicină	40 mg/m² i.v. ziua 1
Cisplatin	40 mg/m² i.v. ziua 1

Se repetă la 4 săptămîni

- *Regimul CMC*

Ciclofosfamidă	1 000 mg/m² i.v. zilele 1,22
Metotrexat	15 mg/m² i.v. 2 ori pe săptămînă
CCNU	100 mg/m² p.o. ziua 1

- *Regimul MACC*

Metotrexat	40 mg/m² i.v. ziua 1
Adriamicină	40 mg/m² i.v. ziua 1
Ciclofosfamidă	400 mg/m² i.v. ziua 1
CCNU	30 mg/m² p.o. ziua 1

Se repetă la 3 săptămîni

- *Regimul COM*

Ciclofosfamidă	2 000 mg/m² i.v. ziua 1
Vincristină (Oncovin)	2 mg i.v. ziua 1
Metotrexat	30 mg/m² i.v. ziua 15

3.10.5.2. Combinații cu cisplatin-etoposid

Cisplatin	75 mg/m² i.v. ziua 2
Etoposid	125 mg/m² i.v. zilele 1, 3, 5.
Se repetă la 4 săptămîni	
Cisplatin	40 mg/m² i.v. ziua 1+2
Etoposid	100 mg/m² i.v. zilele 1, 2, 3
Se repetă la 3 săptămîni	
Cisplatin	25 mg/m² i.v. zilele 1–3
Etoposid	115 mg/m² i.v. zilele 1–3
Se repetă la 4 săptămîni	
Cisplatin	60 mg/m² i.v. ziua 1
Adriamicină	45 mg/m² i.v. ziua 1
Etoposid	120 mg/m² i.v. zilele 1–3
Se repetă la 3 săptămîni	

Scanned with OKEN Scanner

- *Protocol SLOAN—KETTERING*

Inducție :	
Cisplatin	60 mg/m² i.v. zilele 1+22
Etoposid	120 mg/m² i.v. zilele 4, 6, 8, 25, 27, 29
Consolidare :	
Ciclofosfamidă	100 mg/m² i.v. zilele 42, 63, 84, 105
Adriamicină	40 mg/m² i.v. zilele 42, 63, 84, 105
Vincristină	1,4 mg/m² i.v. zilele 42, 63, 84, 105

Se repetă începînd din ziua 126 cu cisplatin + etoposid

3.10.6.
Cancerul bronho-pulmonar epidermoid și alte tipuri histologice

- *Regimul CAMP*

Ciclofosfamidă	300 mg/m² i.v. zilele 1+8
Adriamicină	20 mg/m² i.v. zilele 1+8
Metotrexat	15 mg/m² i.v. zilele 1+8
Procarbazină	100 mg/m² p.o. zilele 1—10

Se repetă la 4 săptămîni

- *Regimul E.O.R.T.C.*

Cisplatin	60 mg/m² i.v. ziua 1
Etoposid	120 mg/m² i.v. zilele 4, 6, 8

Se repetă la 4 săptămîni

- *Regimul VCPC*

Vindesină	1,5 mg/m² i.v. ziua 1
CCNU	50 mg/m² i.v. ziua 2
Cisplatin	100 mg/m² i.v. ziua 3
Ciclofosfamidă	200 mg/m² i.v. zilele 2—4

Se repetă la 4 săptămîni

- *Alte combinații*

Cisplatin	20 mg/m² i.v. zilele 1—5
Bleomicină	5 mg/m² i.v. zilele 1—5
Mitomicină	6 mg/m² i.v. ziua 1

Se repetă la 3 săptămîni

Cisplatin	50 mg/m² i.v. ziua 1
Mitomicină	10 mg/m² i.v. ziua 1
Cisplatin	120 mg/m² i.v. ziua 1
Adriamicină	30 mg/m² i.v. ziua 1
Ciclofosfamidă	600 mg/m² i.v. ziua 1
Vincristină	2 mg/m² i.v. ziua 1

Se repetă la 4 săptămîni în total 3 cicluri, apoi la fiecare 6 săptămîni timp de 1 an.

3.10.7.
Osteosarcomul

Tratamentul cu doze mari de metotrexat (200 mg/kg — 7 500—10 000 mg/m² în perfuzie de 6 ore), se face numai în combinația cu factor citrovorum (leucovorin) și dacă este posibilă determinarea nivelului sangvin de metotrexat, tratament rezervat spitalelor specializate.

- *Regimul CYVADIC*

Ciclofosfamidă	500—600 mg/m² i.v. ziua 1
Vincristină (Oncovin)	1,5 mg i.v. ziua 1+8
Adriamicină	50—60 mg/m² i.v. ziua 1
DTIC	250 mg/m² i.v. zilele 1—5

Se repetă la 3—4 săptămîni.

Vincristina se administrează numai la primele 3 cicluri. După doza totală maximă de 450—550 mg/m^2 de adriamicină, aceasta se va înlocui cu metotrexat de 30 mg/m^2.

- ***Regimul ROSEN***

Vincristină	1,5 mg/m^2 i.v. ziua 1
Metotrexat	200 mg/kg i.v. în perfuzie de 4 ore, ziua 2. După 2 ore se va începe tratamentul cu leucovorin 9 mg p.o. la fiecare 6 ore de 12 ori, în prezența vărsăturilor, i.m.
Ciclofosfamidă	40 kg i.v. zilele 14+42
Doxorubicină	45 mg/m^2 i.v. zilele 28+29

A 56-a zi a acestui ciclu este ziua primului ciclu următor. Durata totală: 1 an.

- ***Regimul COMPADRI I***

Vincristină	0,05 mg/kg i.v. săptămînile 1—6, 12, 13, 30, 31, 42, 43
Adriamicină	1,5 mg/kg i.v. săptămînile 1, 4, 7, 18, 21, 24, 36, 37, 54 și 55
Ciclofosfamidă	10 mg/kg i.v. zilnic timp de 7 zile, săptămînile 12, 48 și 66
Melfalan	0,3 mg/kg i.v. săptămînile 30, 42, 60, 72

Regimurile COMPADRI II și III: se adaugă metotrexat în doze mari

3.10.8.
Sarcoamele de părți moi

(rabdomiosarcomul, leiomiosarcomul, fibrosarcomul, hemangioendoteliomul malign)

3.10.8.1. Combinații cu ciclofosfamidă

- ***Regimul CYVA***

Ciclofosfamidă	500 mg/m^2 i.v.
Vincristină	2 mg (la copii 1 mg) i.v
Adriamicină	60—75 mg/m^2 i.v.
Se repetă la 4 săptămîni	

- ***Regimul CYVADIC***

Ciclofosfamidă	500 mg/m^2 i.v. ziua 1
Vincristină	1 mg/m^2 i.v. zilele 1+5
Adriamicină	50 mg/m^2 i.v.
DTIC	250 mg/m^2 i.v. zilele 1—5
Se repetă la 3 săptămîni	

- ***Regimul CAD***

Ciclofosfamidă	500 mg/m^2 i.v. ziua 2
Adriamicină	45 mg/m^2 i.v. ziua 1
DTIC	400 mg/m^2 i.v. zilele 1+2
Se repetă la 3 săptămîni	

- ***Regimul DAC***

Vindesină	3 mg/m^2 i.v. ziua 8
Adriamicină	60 mg/m^2 i.v. ziua 1
Ciclofosfamidă	600 mg/m^2 i.v. ziua 1
Se repetă la 3 săptămîni	

3.10.8.2. Alte combinații

- ***Regimul ADIC***

Adriamicină	60 mg/m^2 i.v. ziua 1
DTIC	250 mg/m^2 i.v. ziua 1—5
Se repetă la 3 săptămîni	

Scanned with OKEN Scanner

- *Regimul CAP (PAC)*

Cisplatin	50 mg/m² i.v. ziua 1
Adriamicină	50 mg/m² i.v. ziua 1
Ciclofosfamidă	70 mg/m² p.o. ziua 1—14

Se repetă la 4 săptămîni

- *Regimul AC*

Adriamicină	50 mg/m² i.v. ziua 1
Cisplatin	50 mg/m² i.v. ziua 1

3.10.9.
Tumori gastrointestinale

3.10.9.1. Combinații cu:

5-Fluorouracil sau ftorafur și/sau compuși de nitrozouree (BCNU, CCNU, Me-CCNU)

- *Regimul MOERTEL.*

5-Fluorouracil	325 mg/m² i.v. zilele 1—5
Vincristină	1,0 mg i.v. ziua 1
Metil CCNU	150 mg/m² p.o. ziua 1

Se repetă din ziua 36 fără metil CCNU, din ziua 71 cu metil CCNU

3.10.9.2. Combinații cu adriamicină

- *Regimul FAM*

5-Fluorouracil	600 mg/m² i.v. zilele 1, 8, 29, 36
Adriamicină	30 mg/m² i.v. zilele 1, 29
Mitomicină C	10 mg/m² i.v. ziua 1

Se repetă după 8 săptămîni

- *Regimul KLEIN** (pentru cancerul gastric)

Metotrexat	1 500 mg/m² i.v. ziua 1, o oră mai tîrziu
5-Fluorouracil	1 500 mg/m² i.v. ziua 1
Doxorubicină	30 mg/m² i.v. ziua 14
Leucovorin	15 mg/m² p.o. la fiecare 6 ore, în total de 12 ori, începînd la 24 ore după administrarea de metotrexat

Se repetă cel mai devreme după 4 săptămîni

- *Regimul KLEIN* (pentru cancerul colo-rectal)

Metotrexat	1 500 mg/m² i.v. ziua 1, 3 1/2 ore mai tîrziu :
5-Fluorouracil	1 500 mg/m² i.v. ziua 1, din nou 3 1/2 ore mai tîrziu
Citozin-arabinozidă	1 500 mg/m² i.v. (în perfuzie de 4 ore) ziua 1
Leucovorin	15 mg/m² p.o. la fiecare 6 ore, în total × 12, începînd cu 24 ore după administrarea de metotrexat.

3.10.10.
Cancerul esofagian

Cisplatin	120 mg/m² i.v. ziua 1
Bleomicină	10 U/m² i.v. zilele 1—5
Vindesină	3 mg/m² i.v. ziua 1

sau

Cisplatin	50 mg/m² i.v. ziua 4
Bleomicină	40 mg/m² i.m. zilele 1 și 14
Metotrexat	10 mg/m² i.m. zilele 1, 8, 14

---

* Aceste doze mari pot fi administrate numai în unități de chimioterapie specializate.

3.10.11.
Cancerul vezical

Se fac instalații intravezicale cu: doxorubicină, thiotepa, mitomicină C, cisplatin și chimioterapie sistemică cu combinații conținînd doxorubicină și/sau cisplatin:

- *Regimul CAP*

Ciclofosfamidă (Endoxan)	650 mg/m² i.v. (injectat în timp de 15 minute) ziua 1
Adriamicină (Doxorubicină)	50 mg/m² i.v. ziua 1
Cisplatin	100 mg/m² i.v. (perfuzat în timp de 2 ore) ziua 2
Se repetă la 21 de zile	

3.10.12.
Tumoarea Wilms (nefroblastom)

• Actinomicină D	0,5 mg/m² i.v. zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36
Vincristină	1,5 mg/m² i.v. zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36, 50 64, 78
Se repetă în săptămîna 14, 27, 40	
Actinomicină D	0,6 mg/m² i.v. zilele 1–5, 36–40
Vincristină	2 mg/m² i.v. zilele 1, 8, 15, 22, 29
Adriamicină	40 mg/m² i.v. zilele 43, 50, 57, 64
Se repetă × 5 începînd din ziua 71	

- *Regimul DAVE*

Actinomicină D	0,6 mg/m² i.v. în zilele 1+8
Adriamicină	30 mg/m² i.v. în zilele 1+8
Vincristină	0,8 mg/m² i.v. în zilele 1+8
Endoxan (Ciclofosfamidă)	200 mg/m² i.v. în zilele de 1+8
Se repetă la 3–4 săptămîni	

II. BOLI MALIGNE DE SISTEM

3.10.13.
Boala Hodgkin

- *Regimul COPP*

Ciclofosfamidă	650 mg/m² i.v. zilele 1+8
Vincristină (Oncovin)	1,4 mg/m² i.v. zilele 1+8
Procarbazină	100 mg/m² p.o. zilele 1–14
Prednison	40 mg/m² p.o. zilele 1–14
La ciclurile 1 și 4	

- *Regimul COPP (modificat TÜBINGER)*

Ciclofosfamidă	15 mg/kg i.v. zilele 1, 8, 15, 22
Vincristină (Oncovin)	0,03 mg/kg i.v. zilele 1, 8, 15, 22
Procarbazină	2,5 mg/kg i.v. zilnic, zilele 1–22
Prednison	1 mg/kg i.v. zilnic, zilele 1–22

Ciclurile se repetă după 6–8 săptămîni, pînă cînd se ajunge la 4 cicluri.
În intervalul dintre ele: 2,5 mg/kg procarbazină, zilnic sau:
0,1 mg/kg vinblastină, săptămînal

- *Regimul MOPP*

În loc de ciclofosfamidă 6 mg/m² i.v., azotiperită zilele 1+8

- *Regimul ABVD*

Adriamicină	25 mg/m² i.v. zilele 1+14
Bleomicină	10 mg/m² i.v. zilele 1+14
Vinblastină	6 mg/m² i.v. zilele 1+14
DTIC	150 mg/m² i.v. zilele 1—5

Regimurile MOPP și ABVD se pot alterna lunar

- *Regimul BCVPP*

BCNU	100 mg/m² i.v. ziua 1
Ciclofosfamidă	600 mg/m² i.v. ziua 1
Vinblastină	5 mg/m² i.v. ziua 1
Procarbazină	50 mg/m² p.o. ziua 1
	100 mg p.o. zilele 2—10
Prednison	60 mg p.o. zilele 1—10

Se repetă la 4 săptămîni

3.10.14.
Limfoamele nonhodgkiniene

Limfoamele cu grad redus de malignitate (limfom-limfocitar = limfocitom, leucemia cu celule păroase, sindromul Sézary, mycosis fungoides, limfomul limfoplasmocitoid = imunocitom = boala Waldenström, limfomul centrocitic = centrocitom = limfosarcom limfocitic, limfomul centrocitic-centroblastic = boala Brill-Symmers.)

- *Regimul COP*

Ciclofosfamidă	400 mg/m² p.o. zilele 1—5 (100 mg/m² p.o 1—14)
Vincristină (Oncovin)	1,4 mg/m² i.v. ziua 1 sau (2 mg i.v. 1+8)
Prednison	100 mg/m² p.o. zile 1—5 (40 mg/m² p.o. 1—14)
Se repetă la 3—4 săptămîni	(Se repetă în ziua 29)

Limfoamele cu grad crescut de malignitate (limfomul centroblastic = reticulosarcom, limfomul imunoblastic = reticulosarcom, limfomul limfoblastic, limfomul Burkitt).

- *Regimul CHOP (BONADONNA)*

Ciclofosfamidă	750 mg/m² i.v. ziua 1
Doxorubicină (Adriamicină)	50 mg/m² i.v. ziua 1
Vincristină (Oncovin)	1,4 mg/m² (max. 2 mg) ziua 1
Prednison	100 mg p.o. zilele 1—5

Se poate adăuga bleomicină 10 mg/m² i.v. sau i.m. zilele 2—5
Se repetă la 3 săptămîni.

- *Regimul CVPP*

Ciclofosfamidă	1 000 mg/m² i.v. ziua 1
Vinblastină	0,1 mg/kg i.v. zilele 1+8
Procarbazină	100 mg/m² p.o. zilele 1—7
Prednison	40 mg/m² p.o. zilele 1—7

Se repetă după 21 de zile.

- *Regimul A—COMLA*

Doxorubicină (Adriamicină)	40 mg/m² i.v. ziua 1
Ciclofosfamidă	1 000 mg/m² i.v. ziua 1
Vincristin (Oncovin)	2 mg i.v. zilele 1, 8, 15
Metotrexat	120 mg/m² i.v. zilele 22, 29, 35, 43, 50, 57, 64 71

Leucovorin	25 mg/m² p.o. începînd cu 24 ore după metotrexat, la 6 ore × 6
Citozin-arabinozidă	300 mg/m² (la o oră după metotrexat) zilele 22, 29, 35, 43, 50, 57, 64, 71

În total 3 cicluri într-o perioadă de tratament de 9 luni

- *Regimul BACOP (BLEO—CHOP, CHOP—B)*

Bleomicină	5 mg/m² i.v. în zilele 15+21
Doxorubicină (Adriamicină)	25 mg/m² i.v. în zilele 1+8
Ciclofosfamidă	650 mg/m² i.v. în zilele 1+8
Vincristină (Oncovin)	1,4 mg/m² i.v. în zilele 1+8
Prednison	60 mg/m² p.o. zilele 15—29
sau	
Bleomicină	8 mg/m² i.v. în zilele 1+8
Doxorubicină (Adriamicină)	50 mg/m² i.v. în ziua 1
Ciclofosfamidă	750 mg/m² i.v. în ziua 1
Vincristină (Oncovin)	1,4 mg/m² i.v. în ziua 1+8
Prednison	100 mg/m² p.o. zilele 1—5

- *Regimul M—BACOD*

Metotrexat	3 000 mg/m² i.v. (40—60 minute) ziua 14
Leucovorin (Factor citrovorum)	10 mg/m² i.v. 24 ore după metotrexat, apoi 10 mg/m² p.o. la 6 ore × 12
Bleomicină	4 mg/m² i.v. ziua 1
Doxorubicină (Adriamicină)	45 mg/m² i.v. ziua 1
Ciclofosfamidă	600 mg/m² i.v. ziua 1
Vincristină (Oncovin)	1 mg/m² i.v. ziua 1
Dexametazon	5 mg/m² p.o. zilele 1—5

- *Regimul COM*

Ciclofosfamidă	800 mg/m² i. v. (perfuzie de 4 ore) ziua 1
Vincristină (oncovin)	2 mg/m² i.v. ziua 4
Metotrexat	20 mg/m² i.m. sau i.v. ziua 3

Se reia în ziua 12—15

- *Regimul COMP*

Ciclofosfamidă	600 mg/m² i.v. zilele 1+8
Vincristină (Oncovin)	1,2 mg/m² i.v. zilele 1+8
Metotrexat	30 mg/m² sau i.v. zilele 1+8
Prednison	60 mg/m² p.o. zilele 1—14

Se reia cel mai devreme în ziua 22

În cazurile foarte rezistente la tratament

- *Regimul BACT* (foarte agresiv)

BCNU	200 mg/m² i.v. ziua 1
Citozin-arabinozidă	100 mg/m² i.v. tot la 12 ore zilele 2—5
Ciclofosfamidă	1 600 mg/m² i.v. zilele 2—5
6-Tioguanină	100 mg/m² i.v. la fiecare 12 ore zilele 2—5

- *La copii*

Protocol $LSA_2—L_2$ (foarte agresiv), mai ales în limfomul limfoblastic:

• Ciclofosfamidă	1 000—1 200 mg/m² i.v. ziua 1
Vincristină (Oncovin)	1,5 mg/m² i.v. zilele 3, 10, 17, 24 sau 3, 13, 25 și 35
Daunorubicină	60 mg/m² i.v. 2 zile între zilele 12 și 23
Metotrexat	6,25 mg/m² sau

Scanned with OKEN Scanner

Citozin-arabinozidă	30 mg/m² la fiecare 2 zile între zilele 1 și 5, 35 și 40, 60 și 66 și 88 și 93
Prednison	20 mg/m² p.o. × 2 zile la 8 ore după prima administrare de vincristină timp de 21 de zile, apoi se termină după 3–4 zile.

La 3–5 zile după terminarea tratamentului steroid, 3 mg/kg i.v. de citozin-arabinozid și 2,5 mg/kg p.o. de 6-tioguanină la fiecare 12 ore pînă la hipolazie medulară (în jur de o săptămînă). După un interval liber de 2–3 săptămîni se repetă × 2. 48 de ore după ultima doză de citozin-arabinozidă și 6-thioguanină, L-asparaginază 200 IU/kg zilnic zilele 7–14. La sfîrșitul, tratamentului de inducție 60 mg/kg BCNU la 7 zile după ultima injecție de L-asparaginază.

3.10.15. Leucemia acută limfatică

La copii:

- Faza inițială: (4 săptămîni)

Prednison	2,5–3,5 mg/kg p.o. zilnic × 28
Vincristină	0,06 mg/kg i.v. săptămînal × 4
L-asparaginază	200 U/kg i.v. zilnic × 28
Daunorubicină	1 mg/kg i.v. săptămînal × 4

- Faza de intensificare: (4 săptămîni)

Mercaptopurină	2,5 mg/kg p.o. zilnic × 84
Ciclofosfamidă	40 mg/kg i.v. la 14 zile × 3
Citozin-arabinozidă	3 mg/kg i.v. zilnic × 16
Metotrexat	0,5 mg/kg intratecal săptămînal
^{60}CO 1 800 rd pe craniu	

- Tratamentul de întreținere: (3 ani)
  Tratamentul secvențial și combinat
  6-mercaptopurină, vincristină, metotrexat și prednison.

La adulți:

Vincristină	1,4 mg/m² zilele 1, 8, 15, 22
Prednison	40 mg/m² p.o. zilele 1–24, se reduce progresiv apoi
Doxorubicină	45 mg/m² zilele 1, 8, 15

3.10.16. Leucemia limfatică cronică

- Clorambucil singur — 0,1 mg/kg p.o. zilnic
- *Regimul KNOSPE*

Clorambucil	5 mg/m² p.o. zilele 1–3
Prednison	75 mg/m² p.o. ziua 1
	50 mg/m² p.o. ziua 2

Se repetă la fiecare 2 săptămîni (din ziua 15)

3.10.17. Leucemia acută mieloidă

- *Regimul AML-6* (EORTC)

a Tratament de inducție:

Daunorubicină	45 mg/m² i.v. ziua 1–3
Vincristină	1 mg/m² i.v. ziua 2

Scanned with OKEN Scanner

Citozin-arabinozidă — $100\ mg/m^2$ în perfuzie continuă zilele 1–7 şi de asemenea $50\ mg/m^2$ doză masivă la fiecare 12 ore zilele 1–7

Dacă nu s-a obţinut remisiunea completă, se repetă tratamentul de inducţie după 4 săptămîni.

b. Dacă s-a obţinut remisiunea completă: tratament de consolidare cu:

Daunorubicină	$45\ mg/m^2$ i.v. ziua 1
Vincristină	$1\ mg/m^2$ i.v. ziua 2
Citozin-arabinozidă	$100\ mg/m^2$ i.v. în perfuzie continuă zilele 1–7 şi de asemenea $50\ mg/m^2$ i.v. doză masivă la fiecare 12 ore zilele 1–7

c. Întreţinere:

Daunorubicină	$45\ mg/m^2$ i.v. ziua 1
Vincristină	$1\ mg/m^2$ i.v. ziua 2
Citozin-arabinozidă sau:	$100\ mg/m^2$ i.v. la fiecare 12 ore zilele 1–5
AMSA	$150\ mg/m^2$ i.v. ziua 1
Citozin-arabinozidă	$30\ mg/m^2$ i.v. tot la 12 ore zilele 1 + 2 sau
AMSA	$150\ mg/m^2$ i.v. ziua 1
5-Azacitidină	$150\ mg/m^2$ i.v. zilele 1–3

3.10.18.
Leucemia mieloidă cronică

Busulfan	4–6 p.o. zilnic
Altele:	
Endoxan	(200 mg p.o. sau i.v. zilnic)
Hidroxiuree, tioguanină, 6-mercaptopurină	
În criza blastică:	
6-Mercaptopurină	50–150 mg p.o. zilnic
Vincristină	$2,0\ mg/m^2$ i.v. × 1/săptămînă (2–4 ×)
Prednison	$60\ mg/m^2$ p.o. zilele 1–5

III. SCHEME AGRESIVE DE CHIMIOTERAPIE GENERAL APLICABILE

● *Regimul COMF*

Ciclofosfamidă	$300\ mg/m^2$ i.v. zilele 1 + 5
Vincristină (Oncovin)	$0,025\ mg/m^2$ i.v. zilele 2 + 5
Metotrexat	0,5 mg/kg i.v. zilele 1 + 4
5-Fluororuracil	10 mg/kg i.v. zilele 1–5

● *Regimul KARRER*

Vinblastină	0,1 mg/kg
Metotrexat	0,5 mg/kg
Ciclofosfamidă	12 mg/kg
5-Fluororuracil	12 mg/kg

Se perfuzează la intervale de 15 minute în 500 ml de soluţie glucoză 5%

● *Regimul FACP*

5-Fluororuracil	$300\ mg/m^2$ i.v. zilele 1–4
Adriamicină	$50\ mg/m^2$ i.v. ziua 1
Ciclofosfamidă	$400\ mg/m^2$ i.v. ziua 1
Cisplatin	$15\ mg/m^2$ i.v. zilele 1–4

● *Regimul VAC*

Vincristină	$1,4\ mg/m^2$ i.v. ziua 1
Adriamicină	$50\ mg/m^2$ i.v. ziua 1
Ciclofosfamidă	$500\ mg/m^2$ i.v. ziua 1

Se repetă la 3 săptămîni

Scanned with OKEN Scanner

4.

Tratamentul hormonal în cancer

I. CHIRICUȚĂ, S. MUNTEANU

4.1. **Principii generale de tratament hormonal** — 260
4.2. **Tratamentul hormonal al cancerului mamar** — 263
4.2.1. Importanța clinică a determinării receptorilor de estrogeni (RE) — 263
4.2.2. Corelarea determinării RE cu criterii clinice de apreciere a răspunsului la hormonoterapie — 264
4.2.3. Hormonoterapia adjuvantă — 266
4.2.4. Tratamentul hormonal în cancerele mamare avansate
4.2.4.1. Strategia terapeutică la femeile în premenopauză — 268
4.2.4.2. Strategia terapeutică la femeile în postmenopauză — 269
4.2.4.3. Adrenalectomia medicală cu aminoglutetimidă — 271
4.2.4.3. Adrenalectomia medicală cu aminoglutetimidă — 271
1.2.4.4. Eficiența hipofizectomiei (hipofiziolizei) în metastazele osoase dureroase — 272
4.2.4.5. Tratamentul cu antiestrogeni — 272
4.2.5. Influențele chimioterapiei asupra funcției ovariene la bolnavele cu cancer mamar — 276
4.3. **Tratamentul hormonal al cancerului de prostată** — 277
4.3.1. Indicațiile tratamentului hormonal — 278
4.4. **Tratamentul cu progestative în cancerul de endometru** — 278
4.5. **Tratamentul cu tiroxină în cancerul tiroidian** — 280
4.6. **Tratamentul cu glucocorticoizi în leucemii** — 281

4.1. Principii generale de tratament hormonal

Tratamentul hormonal este în prezent considerat unul din principalele *mijloace terapeutice* în cancer, alături de tratamentul chirurgical, radioterapie, chimioterapie și imunoterapie. Indicația generală a trata-

mentului hormonal o constituie cancerele hormonodependente*, iar principiul fundamental este anihilarea influenței hormonilor care au efect trofic și proliferativ asupra celulelor maligne înzestrate cu receptori pentru acești hormoni. Pentru realizarea acestui principiu, posibilitățile terapeutice se pot împărți schematic în două grupe:

I — tratamente hormonale *ablative*, de suprimare a sursei acestor hormoni (de exemplu ooforectomia pentru suprimarea principalei surse de estrogeni în cancerul mamar sau orhiectomia pentru suprimarea sursei de testosteron în cancerul de prostată).

II — tratamente hormonale *aditive*, de administrare a unor hormoni cu acțiune opusă hormonilor față de care tumoarea este dependentă (de exemplu, administrarea de androgeni în cancerul mamar, care este estrogenodependent) sau a unor antihormoni (de exemplu tamoxifenul, care este un antiestrogen larg utilizat în cancerul mamar sau acetatul de cyprosteron, utilizat pentru efectele antiandrogene în cancerul de prostată)

La acest principiu, al „privării" hormonale, Huggins a adăugat principiul „interferării" hormonale, care corespunde posibilității controlării unor cancere prin administrarea unor cantități excesive de hormoni (Huggins, 1965)**. Introducerea în clinică a acestui principiu s-a bazat pe experiența lui Heilman și Kendall (1944), care au reușit să obțină dispariția temporară a unor limfosarcoame la șoarecii tratați cu doze mari de cortizon, precum și pe efectele de inhibiție a creșterii tumorale pe care le au cantitățile mari de estradiol + progesteron administrate la șobolani în cancere mamare (Huggins, 1962).

Valoarea tratamentului hormonal constă în acțiunea sistemică a acestuia, adică în realizarea efectului acestuia atît asupra tumorii primare, cît și asupra metastazelor, indiferent de localizarea acestora. Insuficiența tratamentului hormonal în atingerea unui efect curativ, de vindecare a cancerului, rezultă din cel puțin două aspecte:

— *eterogenitatea funcțională a tumorii*, care cuprinde populații celulare cu sensibilitate variabilă față de hormoni, din care unele indiferente hormonal. Tratamentul hormonal este eficient în eradicarea celulelor foarte hormonodependente, astfel încît masa tumorală (metastaza) suferă o importantă reducere a volumului sau chiar dispare, dar evoluția bolii se reia după un timp variabil prin proliferarea celulelor independente hormonal. Acest aspect a determinat introducerea noțiunilor de „interval liber", remisiune sau răspuns obiectiv complet sau parțial în aprecierea rezultatelor tratamentului hormonal.

— *complexitatea hormonodependenței*, care se exprimă atît prin intervenția unor influențe endocrine multiple, imposibil de interferat

---

* vezi Capitolul „Receptorii de hormoni și hormonodependența".

** Articolul "Two principles in endocrine therapy of cancer: hormone deprival and hormone interference" scris de Ch. Huggins laureat al Premiului Nobel în *Cancer Research* — august 1965 a fost considerat atît de „actual" încît a fost reprodus integral în vol. 9 din seria „Progrese în cercetarea și tratamentul cancerului", Raven Press, New York, 1978.

în totalitate prin mijloace terapeutice*, cît și prin „adaptarea“ celulei la condițiile nefavorabile create de intervenția terapeutică hormonală și „autonomizarea“ celulei față de endocrinoterapie.

Pe lîngă limita principală a tratamentului hormonal, cea de a nu putea obține efecte curative, de vindecare a cancerului, ci doar remisiuni (uneori spectaculare și de lungă durată), adică rezultate paliative, trebuie luate în considerare și servituțile acestor tratamente, cum sînt efectele castrării la o femeie tînără sau efectele feminizante ale estrogenilor la un bărbat cu cancer de prostată. De aceea, este necesară o cît mai bună selecționare a cazurilor la care se indică tratamentul hormonal (doar aproximativ 40% din cancerele mamare sînt hormonodependente!) și găsirea unei soluții de tratament hormonal eficient, cu efecte secundare nedorite cît mai reduse.

Pentru ilustrarea dezideratului selecționării cazurilor înainte de indicarea tratamentului hormonal, tabelul 4.I arată o estimare comparativă a proporției de bolnave cu cancer mamar care răspund favorabil la tratament hormonal în funcție de datele obținute prin determinarea receptorilor de hormoni steroizi.

TABELUL 4.I

Remisiuni obținute prin tratament hormonal la bolnave cu cancer mamar avansat

Criteriul de selecționare	Proporție de remisiuni	Referința bibliografică
Neselecționate	30%	Cooperative Breast Cancer Group, 1961
REc +	55%–60%	Jensen și col., 1972 Engelsman și col, 1973 McGuire, 1975;
REc +, RPc +	75%	McGuire și col, 1977;
REc +, REn +	92%	Fazekas și MacFarlane, 1981

REc = receptori de estrogeni în citosol
RPc = receptori de progesteron în citosol
REn = receptori de estrogeni în nucleu

În ceea ce privește alternativele superioare de tratament hormonal, ne referim în primul rînd la tratamentele cu antihormoni sau la înlocuirea suprarenalectomiei chirurgicale cu adrenalectomia „medicală“ cu aminoglutetimidă.

Cele mai multe din exemplificările făcute pînă acum s-au referit la cancerul mamar, cel mai studiat cancer hormonodependent, cu cea mai fructuoasă transpunere în clinică a achizițiilor teoretice și experimentale, motiv pentru care se poate vorbi de o „strategie“ în stabilirea indicației terapeutice hormonale în cancerul mamar.

* Pe de o parte, fiindcă fenomenul de hormonodependență nu este pe deplin elucidat teoretic, pe de altă parte, fiindcă nu există mijloace terapeutice corespunzătoare pentru influențarea tuturor aspectelor de hormonodependență descoperite.

Prezentarea în continuare a indicațiilor tratamentului hormonal în diferite forme de cancer va fi făcută pe principiul susținerii acestor indicații prin datele privind receptorii de hormoni steroizi, care sînt suportul obiectiv al hormonodependenței, fiind deci motivația științifică a indicației de endocrinoterapie.

4.2. Tratamentul hormonal în cancerul mamar

4.2.1. Importanța clinică a determinării receptorilor de estrogeni

Jensen și colaboratorii (1971) au fost primii care au constatat valoarea determinării receptorilor de estrogeni (RE) din citosol în stabilirea răspunsului bolnavelor cu cancer mamar la tratamentele endocrine. Trialurile clinice au pus limpede în evidență că doar 0—10% din bolnavele cu tumori fără RE în citosol (RE—) răspund la tratamentele endocrine (aditive sau ablative), în timp ce 60% din tumorile cu receptori de estrogeni prezenți (RE+) răspund la aceste tratamente (Jensen și col., 1975; McGuire și col., 1975). Determinarea calitativă a prezenței (RE+) sau absenței (RE—) receptorilor de estrogeni în tumoare pune în evidență, pe baza celor expuse, în special tumorile care nu vor răspunde la tratamentele endocrine.

La procedeele prin titrare, care folosesc cărbune-dextran pentru separarea cantității de steroid nelegat de cel legat de receptorul intracelular, capacitatea de legare este exprimată în femtomoli de steroid marcat cu tritiu (^3H) *per* mg de proteină citosolică. În general este acceptat că mai puțin de 3 fmol/mg proteină citosolică constituie o cantitate de locuri de reglare a estrogenilor care nu permit un răspuns al tumorii la tratamentele endocrine (McGuire și col., 1975, 1978). Capacitatea de legare a estrogenilor mai mare de 10 fmol/mg proteină citostatică situează cancerul în rîndul tumorilor R+, dar capacitățile de legare pot ajunge pînă la 2500 fmol/mg proteină citosolică (Wittliff și col., 1980).

În legătură cu tumorile RE+, s-a constatat că răspunsul la tratamentele endocrine este mai frecvent la bolnavele cu o *cantitate* mai mare de RE. Ridicîndu-se la 20 fmol/mg proteină citosolică valoarea arbitrară sub care o tumoare era considerată RE—, rata de răspuns a bolnavelor RE+ a crescut de la 57% la 74% (Jensen și col., 1975).

O altă cale de ridicare a acurateții anticipării răspunsului la tratamentele hormonale a fost discriminarea dintre cele două forme de receptori, în funcție de sedimentarea lor la 4—5S sau la 8—9S, respectiv 4—5S RE și 8—9S RE. Savlov și col. (1974) au prezentat date care susțin o mai ridicată rată de răspuns la tratamentul hormonal al tumorilor 8—9S RE.

Laing și col. (1977) au cercetat situația conținutului de receptori în citoplasmă (REc) comparativ cu cei din nucleu (REn) și au constatat că rata de răspuns este mai mare în cazurile în care ambele fracțiuni sînt prezente, decît atunci cînd sînt identificați doar REc.

În sfîrșit, a treia posibilitate de îmbunătățire a aprecierii răspunsului la tratamentul hormonal ar fi determinarea unor parametri care evidențiază capacitatea funcțională a RE, în speță prezența receptorilor de progesteron (RP).

Horwitz și McGuire (1975) au stabilit modul în care RP sînt controlați de estrogenii care acționează prin RE. Cercetările acestor autori au fost făcute pe o linie celulară de cancer mamar uman RE+ (linie MCF—7) și pun în evidență faptul că receptorul citosolic de progesteron apare ca urmare a acțiunii specifice a complexului estrogen-receptor (RE) la nivelul ADN nuclear. Conform acestui model, prezența RP este dovada capacității funcționale a mecanismului de acțiune a estrogenilor în celula țintă (Horwitz și McGuire, 1980).

4.2.2. Corelarea determinării RE cu criterii clinice de apreciere a răspunsului la hormonoterapie

În anticiparea răspunsului probabil la tratamentul hormonal al bolnavelor cu cancer mamar avansat, elementul obiectiv determinant este starea receptorilor de estrogeni (RE), iar mărirea procentului de acuratețe se poate obține prin determinarea concomitentă a receptorilor de progesteron (RP). Dacă se face doar determinarea calitativă a RE, numai 60% din bolnavele cu tumori receptor-pozitive vor răspunde la tratamentul hormonal. Din aceste motive, s-au analizat cîțiva parametri care contribuie la aprecierea *clinică* a evoluției cazurilor tratate endocrin, pentru a se constata gradul de corelație cu rezultatul determinării RE și a se mări acuratețea deciziei tratamentului hormonal.

• *Lungimea „intervalului liber" (durata remisiunii).* Knight și col. (1977) și Jensen (1978) au constatat că durata remisiunii bolii după tratamentul primar aplicat este mai scurtă la bolnavele cu RE absenți (RE—). Această constatare a fost confirmată de Allegra și Lippman (1980).

• *Localizarea metastazelor.* Metastazele viscerale în special cele hepatice și cerebrale, sînt mai puțin influențate de tratamentele hormonale decît metastazele osoase. Determinarea RE în metastaze cu diverse localizări nu a putut explica prin prezența sau absența receptorilor de estrogeni diferențele de hormonosensibilitate menționate (tabelul 4.II).

TABELUL 4.II

Starea RE în metastazele de cancer mamar la om (Korsten și col. 1974; Leung și col. 1974).

Localizarea metastazelor	RE+	RE—
Țesuturi moi (tumoarea mamară avansată loco-regional, noduli de permeație)	42%	58%
Viscere (în ansamblu)	61%	39%
Ficat	87%	13%
Os	55%	45%

• *Intervalul de instalare a menopauzei (durata climacteriului).* În primii 5 ani după instalarea menopauzei bolnavele răspund foarte slab la hormonoterapie, din motive necunoscute (Maas și Jonat, 1980) (tabelul 4.III).

Acest aspect nu se poate corela cu prezența sau absența RE în tumoarea primară, care au valori asemănătoare, indiferent de vîrsta bolnavei.

TABELUL 4.III

Influența intervalului dintre menopauză și instituirea hormonoterapiei asupra proporției de remisiuni (Hueson, 1947, cit. de Maas și Jonat, 1980)

Intervalul de la instalarea menopauzei (ani)	Consiliul american al medicamentelor (1960)	Grupul cooperativ al cancerului mamar (SUA — 1964)	Stoll (1973)
0–4	12%	7%	7%
5–9	38%	29%	23%
>9	37%	20%	26%

În acest fel, în decizia privind tratamentul în stadiul metastatic, alături de starea receptorilor se ia în considerare și impresia clinică de caz „favorabil" (remisiune lungă după tratamentul aplicat inițial, metastaze osoase și/sau pulmonare, femei cu menopauză instalată de mulți ani) sau caz „nefavorabil" (interval „liber" scurt, metastaze hepatice sau cerebrale, menopauză recentă). Această „definire" prin determinarea RE și clinică a cazurilor, permite o „individualizare" a tratamentului sistematic aplicat (conform fig. 4.1, Maas și Jonat, 1980).

Această atitudine reduce semnificativ numărul cazurilor la care tratamentul endocrin este net mai eficient decît cel chimioterapic, evitînd posibilitatea pierderii din vedere a unor cazuri la care maximum de eficiență ar avea un tratament combinat hormono-chimioterapeutic.

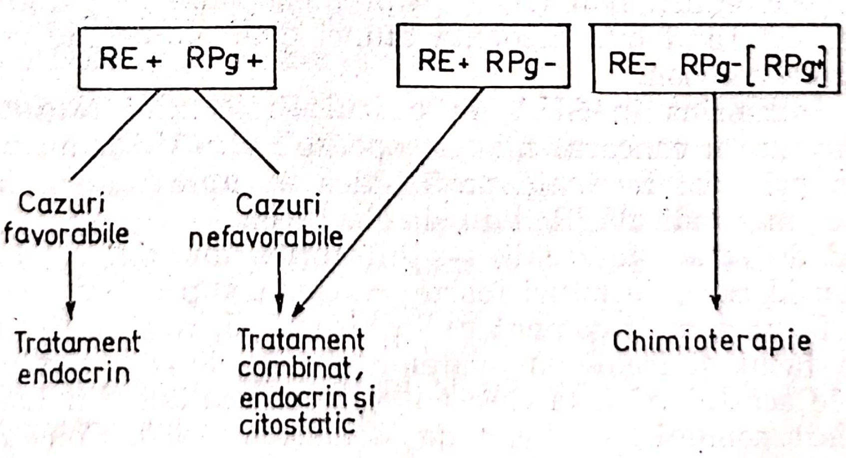


Fig. 4.1. — Schema de stabilire a indicației de tratament hormonal pentru cazurile de cancer mamar metastazat, în funcție de analiza receptorilor hormonali (Maass și Jonat, 1980).

Scanned with OKEN Scanner

4.2.3.
Hormonoterapia adjuvantă

Tratamentul hormonal poate fi discutat în ceea ce privește strategia și rezultatele terapeutice, în două situații diferite:

a. Hormonterapia adjuvantă în cancerele mamare aflate în stadiu loco-regional.

b. Indicațiile tratamentului hormonal în cancerele mamare avansate.

Eficiența unui tratament endocrin asociat tratamentului chirurgical și radioterapiei pentru un cancer mamar aparent limitat loco-regional nu este clar stabilită. Faptul că jumătate din cancerele mamare tratate cu intenție curativă printr-un tratament radiochirurgical radical evoluează de fapt în continuare, manifestîndu-se după un interval liber prin recidive locale și metastaze, obligă la considerarea cancerului mamar ca o boală rapid diseminantă. În raționamentul deciziei terapeutice, alături de tratamentul loco-regional se impune și analizarea posibilităților de acțiune asupra eventualelor metastaze oculte prin *tratamente sistemice adjuvante*. La Institutul Oncologic Cluj-Napoca este de mulți ani instituită (Chiricuță și col., 1978) imunoterapia adjuvantă cu polidin. În literatură se analizează rezultatele unor trialuri privind chimioterapia adjuvantă. Va fi făcută o trecere în revistă a datelor din literatură privind hormonoterapia adjuvantă.

În condițiile unor efecte favorabile asemănătoare, hormonoterapia adjuvantă are mai puține efecte secundare și este mai economică decît chimioterapia adjuvantă, ceea ce justifică extinderea pe care o dăm discutării acestei probleme.

- *Ooforectomia „profilactică“*.

În 1889, Schinzinger a propus ooforectomia ca primă etapă terapeutică la bolnavele cu cancer mamar. Abia în 1948, Cole, la Manchester, a întreprins primul trial prospectiv randomizat privind valoarea iradierii ovariene profilactice, constatînd prelungirea intervalului pînă la apariția recidivelor sau metastazelor („liber de boală“), dar fără influențarea supraviețuirii la 10 ani. Nissen-Meyer și col. (1964) au constatat o prelungire a supraviețuirii bolnavelor în premenopauză cu ganglioni axilari invadați, aceasta fiind mai evidentă atunci cînd alături de ooforectomie se administra prednison.

Trialul întreprins în SUA, în cadrul Proiectului Național de tratament adjuvant în cancerul mamar operabil (NSABP), nu a evidențiat influențarea prin ooforectomie profilactică a supraviețuirii la 3—5 ani după mastectomie radicală (Radvin și col., 1970).

Pornind de la aceste studii, s-a întreprins un trial randomizat care a luat în considerare, pe loturi foarte omogene, supraviețuirea la bolnave la care s-a făcut doar tratament radiochirurgical, comparativ cu bolnave la care s-a făcut și iradierea ovarelor sau iradierea ovarelor + prednison. Datele acestui trial, la care au colaborat spitale din Londra și Toronto, au fost comunicate global de Meakin în 1980. Constatările trialului Toronto—Londra au arătat o tendință la prelungirea intervalului liber și a supraviețuirii bolnavelor la care s-a făcut doar o iradiere profilactică a ovarelor, fără ca datele să fie semnificative. Prelungirea in-

tervalului liber și a supraviețuirii a fost semnificativă la bolnavele in premenopauză, dar avînd 45 de ani sau peste 45 de ani, la care, în cadrul tratamentului adjuvant, alături de iradierea ovarelor au fost administrate și doze mici de cortizon (3×2,5 mg prednison/zi). La bolnavele în premenopauză, cu *adenopatie axilară pozitivă,* efectele menționate (care, subliniem, au fost observate abia după 3—5 ani de urmărire a bolnavelor), sînt comparabile cu cele obținute la bolnavele în premenopauză de Fisher și col. (1977) cu monochimioterapie adjuvantă (melfalan) și de Bonadonna și col. (1977) cu polichimioterapie adjuvantă (ciclofosfamidă, metotrexat, 5-fluorouracil).

Efectul terapeutic obținut cu prednison, prin asociere la suprimarea funcției ovariene, este datorat teoretic mai multor mecanisme: inhibarea secreției suprarenaliene de estrogeni, reducerea secreției de prolactină (ca urmare a cvasiabsenței estrogenilor), factori imunologici sau influențe directe antitumorale. Toate aceste modificări realizează un efect antitumoral prin liză celulară, interferarea sintezei unor compuși celulari esențiali, antrenarea celulelor tumorale într-un proces de diferențiere care reduce compartimentul celulelor intens proliferative (Meakin, 1980).

• *Tratamentul adjuvant cu dietilstilbestrol și antiestrogeni: trialurile Copenhaga.*

La Copenhaga au fost făcute (în „dublu-orb") două trialuri prospective, randomizate, privind valoarea tratamentului endocrin adjuvant unui tratament local radical, în funcție de prezența sau absența receptorilor de estrogeni. S-a analizat comparativ, la femeile în premenopauză, tratamentul cu tamoxifen sau placebo, iar la femeile în postmenopauză, tratamentul cu tamoxifen, dietilstilbestrol (DES) sau placebo. Datele preliminare comunicate de Palshof și col. (1980) la doi ani de la închiderea intervalului de intrare a bolnavelor în trial, sînt următoarele:

— la femeile în premenopauză, tratamentul cu tamoxifen nu a influențat evoluția bolii (nu a fost mai bun decît placebo), indiferent de starea RE;

— la femeile în postmenopauză, tratamentul adjuvant cu tamoxifen pare să influențeze favorabil evoluția bolnavelor cu RE+, iar tratamentul cu DES pe cea a bolnavelor cu RE—*.

În concluzie, hormonoterapia adjuvantă unui tratament loco-regional în cancerul mamar este justificată teoretic, deoarece cancerul mamar este hormonodependent și rapid diseminant. Trialurile făcute pentru evidențierea valorii practice a hormonoterapiei (suprimarea profilactică a funcției ovarelor ± prednison, tamoxifen, dietilstilbestrol) nu au încă proba timpului, dar conturează indicația acestui tratament profilactic de tip ablativ (ooforectomie), completat cu prednison, la bolnavele în premenopauză cu adenopatie axilară și un tratament cu antiestrogeni, la femeile în postmenopauză cu RE+.

---

* Această constatare este și un argument pentru susținerea observației lui Lippman (1978) că efectul DES nu este mediat de receptorii de estrogeni.

4.2.4.
Tratamentul hormonal în cancerele mamare avansate

În principiu, tratamentul endocrin se situează pe același loc cu chimioterapia în enumerarea mijloacelor terapeutice utilizate în cancerul mamar, ambele fiind tratamente sistemice, aplicate în stadiul avansat loco-regional sau diseminat al bolii, cu scopul de a frîna evoluția acesteia.

În elaborarea strategiei terapeutice, opțiunea pentru unul sau altul din aceste tratamente (endocrin sau citostatic) se bazează pe mai multe fapte:

— din bolnavele neselecționate, 60% răspund la polichimioterapie (Carter, 1976) și 30% răspund la tratamente endocrine (Hayward, 1970). Costul tratamentului și efectele secundare sînt însă mai reduse la tratamentele endocrine;

— în general, cazurile care răspund la tratamentele endocrine sînt cele cu receptori de estrogeni pozitivi, iar cele care răspund la chimioterapie sînt cele cu receptori de estrogeni negativi. 60% din cazurile receptor-pozitive răspund la tratamente endocrine (McGuire și col., 1977) și doar 10% la chimioterapie (Lippman și col. 1978).

— modul de tratament (ooforectomie, androgeni etc.) este dependent de vîrsta bolnavelor, respectiv momentul cronologic față de menopauză.

Aceste considerente de ordin statistic și economic justifică obligativitatea unei nuanțări a indicației terapeutice prin luarea în considerare a cel puțin doi parametri: posibilitatea determinării RE și vîrsta bolnavei.

În acest context, rolul și locul tratamentului endocrin în cancerul mamar avansat poate fi abordat practic doar analizîndu-l ca pe o alternativă în strategia terapeutică a cancerului mamar avansat, alternativă care de multe ori, reprezintă și principala indicație terapeutică în această situație.

4.2.4.1.
Strategia terapeutică la femeile în premenopauză

Tratamentul inițial standard în cancerul mamar avansat la femeile în premenopuză este ooforectomia; se obțin remisiuni în 30% din cazuri (Hayward, 1970).

Analiza studiilor ultimilor ani scoate în evidență preocuparea pentru stabilirea valorii asocierii ooforectomiei cu chimioterapia. Brunner și col. (1977) au comparat eficiența unei polichimioterapii (PC) care utiliza cinci citostatice, comparativ cu asocierea ooforectomiei (O) la același tratament citostatic. În cazurile tratate asociat (PC+O) s-au obținut 74% remisiuni, iar supraviețuirea medie a fost de 20 de luni; la cazurile tratate exclusiv prin PC s-au obținut 43% remisiuni, iar supraviețuirea a fost de 13 luni. Date asemănătoare au fost stabilite de Ahmann și col. (1977) și a fost de asemenea stabilită superioritatea polichimioterapiei față de monochimioterapie asociată ovarectomiei (Mouridsen, 1980).

În concluzie, la cazurile la care nu au fost determinați RE, tratamentul care atinge cea mai ridicată rată de răspuns obiectiv este tratamentul combinat endocrino-polichimioterapic. La cazurile RE+ indica-

ția cea mai justificată este tratamentul endocrin; la cazurile RE— tratamentul inițial trebuie să fie cel polichimioterapic, iar tratamentul endocrin este rezervat doar bolnavelor care nu răspund la citostatice (tabelul 4.IV), Grupul din Copenhaga de cancer mamar — Mouridsen și Palshof, 1980).

TABELUL 4.IV

Tratamentul bolnavelor în premenopauză cu cancer mamar avansat

Starea RE	Strategia terapeutică
Necunoscută	Ooforectomie + polichimioterapie
RE+	Ooforectomie (+ tamoxifen ? + chimioterapie ?)
RE−	Polichimioterapie

4.2.4.2.

Strategia terapeutică la femeile în postmenopauză

Tratamentul endocrin la femeile în postmenopauză cu cancer mamar avansat se face în mod clasic cu estrogeni, progestative și androgeni (hormoni steroizi), iar în ultimul timp cu antiestrogeni (substanțe cu structură nesteroidă).

Estrogenii au fost hormonii cel mai utilizați, avînd o rată de răspuns de peste 30% din cazuri (Cooperative Breast Cancer Group, 1964; Hayward, 1970).

Răspunsul la tratamentul cu *androgeni* se instalează la 10—20% din cazuri (Cooperative Breast Cancer Group, 1964; Kennedy și Yarbro, 1968), fiind asemănător cu cel obținut prin administrarea de *progestative* (Ansfield și col., 1974; Segaloff și col., 1967, Muggia și col., 1968, Goldenberg, 1969). Prin administrarea de progestative în doze foarte mari, se obține un răspuns terapeutic la peste 40% din cazuri (Panutti și col., 1976).

Antiestrogenii au fost testați terapeutic în cancerul mamar avansat încă din deceniul al 7-lea, iar rezultatele trialurilor cu clomifen și nafoxidin au scos în evidență existența unui răspuns favorabil la aproape 30% din cazuri (Legha și Carter, 1976). În ultimii ani au fost obținute rezultate similare cu tamoxifen, care avînd efecte secundare nedorite mult mai reduse decît ceilalți antiestrogeni, este astăzi singurul antiestrogen utilizat larg în cancerul mamar (Mouridsen și col., 1980). Această largă utilizare a tamoxifenului, substanță cu acțiune competitivă cu estradiolul* pe receptorii de estrogeni din celulele tumorale ale cancerelor hormonodependente, a făcut din acesta cel mai modern medicament în cancerul mamar avansat al femeilor în menopauză și justifică comentarea aspectelor legate de acesta într-un capitol separat.

În orice caz, cele mai eficiente tratamente pentru femeile în postmenopauză cu cancer metastazat sînt tratamentele cu estrogeni și anties-

* Tamoxifenul își datorează proprietățile sale antiestrogenice structurii spațiale particulare — forma *trans* —. De notat că izometrul geometric *cis* al tamoxifenului are proprietăți estrogenice, deoarece structura sa spațială îl apropie de estradiol.

trogeni*, răspunsul la tratament fiind legat direct de prezenţa receptorilor de estrogeni în ţesutul tumoral: 50—60% din tumorile cu RE+ răspund la aceste tratamente, comparativ cu doar mai puţin de 10% din tumorile RE— (McGuire, 1975).

Rata de răspuns atît la estrogeni, cît şi la tamoxifen, este mai mare la bolnavele cu boala avansată prin invazia ţesuturilor moi şi creşte cu vîrsta bolnavei (după cum, de altfel, creşte şi numărul tumorilor RE+. Daehnfeldt şi col. 1976). În alegerea estrogenilor sau tamoxifenului este preferat acesta din urmă, deoarece efectele secundare sînt mai rare şi de mai mică intensitate decît la estrogeni (Carter, 1977).

În tabelul 4.V se vede secvenţa tratamentului endocrin (E) şi chimioterapic (C) în cancerul mamar avansat, în funcţie de starea receptorilor de estrogeni (RE) (Grupul de Cancer Mamar din Copenhaga, 1980).

La femeile în postmenopauză timpurie, sub 60—70 de ani, primul tratament indicat este polichimioterapia, care induce un răspuns favorabil în 40—70% din cazuri (Broder şi Tormey, 1974; Carter, 1976), în special în ceea ce priveşte extensia la ţesuturile moi şi mai puţin metastazele viscerale şi osoase.

TABELUL 4.V

Strategia tratamentului în cancerul mamar avansat la femeile în postmenopauză

Starea RE	Vîrsta bolnavelor	Primul tratament	— Reluarea evoluţiei bolii	Al doilea tratament
Necunoscută	<60—70 ani	C	——————→	E
	<60—70 ani	E	——— < influenţate →	E
			neinfluenţate →	C
RE+		E	——— < influenţate →	E
			neinfluenţate →	C
RE—		C	——————→	C

Datorită efectelor secundare, polichimioterapia este evitată la femeile în vîrstă (peste 60—70 de ani) şi primul tratament încercat este tratamentul endocrin, a cărui eficienţă creşte o dată cu vîrsta, fapt care corespunde acestei indicaţii.

Dacă se pot determina RE, în tumorile receptor-pozitive se indică de asemenea tratamentul endocrin (eventual combinat cu polichimioterapie). În cazul reluării evoluţiei bolii după un interval în care tumoarea a fost influenţată favorabil, se încearcă un alt mijloc de tratament endocrin, deoarece s-a constatat că bolnavele care au răspuns la tamoxifen răspund într-o proporţie semnificativ mai mare la un alt tratament endocrin decît cazurile neinfluenţate de tamoxifen (Mouridsen şi col., 1980).

* Dozele farmacologice de estrogeni (mai mari decît secreţia naturală) duc la blocarea răspunsului estrogenic, deci au un efect antiestrogenic (Sutherland, 1987).

Indiferent de vîrsta bolnavelor, în cazurile receptor-negative este indicată polichimioterapia, iar la instalarea rezistenței la chimioterapie este indicat tratamentul cu tamoxifen.

În cadrul tratamentului cancerelor mamare avansate sînt trei probleme care merită o discuție separată: — *suprarenalectomia medicală* cu aminoglutetimid, care este forma de tratament endocrin ce se poate utiliza și în cazurile care nu mai răspund la alte mijloace „hormonale"; — *hipofizioliza,* resursă terapeutică în metastazele osoase dureroase neinfluențate de alte mijloace terapeutice și — *tamoxifenul,* antiestrogen de largă utilizare în tratamentul hormonal al cancerului mamar.

4.2.4.3.
Adrenalectomia medicală cu aminoglutetimidă

„Adrenalectomia medicală" cu aminoglutetimidă și tratament de substituție cu glucocorticoizi a fost introdusă în 1973 de Griffiths și col. (cit. de Horsley et al., 1982) pentru cancerele mamare metastazate la bolnavele fără funcție ovariană (dispariția metastazelor cutanate și regresia metastazelor osoase la 3 din 9 bolnave pentru o durată de 2, 7 și respectiv 9 luni).

Aminoglutetimida* este un derivat amino-feniletilic de glutaramidă și a fost introdus în farmacologie în anul 1958 ca un medicament anticonvulsivant, constatîndu-se însă curînd apariția unor efecte de insuficiență suprarenală prin blocarea conversiei enzimatice a colesterolului în pregnenolonă și inhibarea producției de steroizi suprarenali (Cash și col., 1967), inhibînd de asemenea și conversia periferică a androgenilor de origine suprarenală în estrogeni (Santen și col. 1978).

Comunicările privind eficiența tratamentului cu aminoglutetimidă în cancerul mamar avansat au indicat o rată de răspuns de 30% (Wells și col., 1978; Smith și col., 1978; Murray și col. 1981; Horsley și col., 1982). Constatările lui Murray și Paula Pitt (1981) scot în evidență importanța mare a suprarenalectomiei medicale în tratamentul bolnavelor la care tamoxifenul nu mai este eficient și care pînă acum erau considerate deasupra oricăror resurse terapeutice. Autorii menționați au utilizat în tratament 1 g aminoglutetimidă, 37,5 mg acetat de cortizon (glucocorticoid) și 0,1 mg fluorocortizon (mineralocorticoid) pe zi. La cele 30% bolnave care au răspuns favorabil la tratamentul cu tamoxifen, dar la care s-a instalat apoi rezistență la tratament, reluîndu-se evoluția bolii, tratamentul ulterior cu aminoglutetimidă a dus la remisiuni de 12 luni (în medie) la 70% din bolnave. Bolnavele de la început rezistente la tamoxifen, au răspuns în proporție de numai 35% din cazuri la suprarenalectomia medicală cu aminoglutetimidă.

Studiul lui Horsley și col. (1982)** a scos în evidență corelarea obiectivă a răspunsului la aminoglutetimidă cu prezența RE; 89% din cazurile cu RE+ au răspuns favorabil la adrenalectomia medicală față de 14% din cazurile RE—.

---

* Produs de CIBA — GEIGY.

** În protocolul de tratament s-a administrat zilnic 4×250 mg aminoglutemidă și 40 mg hidrocortizon, nefiind necesară administrarea de mineralocorticoizi, cu toate că sinteza de aldosteron era deprimată ca urmare a tratamentului.

4.2.4.4.
Eficiența hipofizectomiei (hipofiziolizei) în metastazele osoase dureroase

Hipofizectomia a fost experimentată pe animale în scopul inhibării evoluției cancerului mamar încă din anul 1932 de Ball și Samuels, iar în 1948, Linder a propus hipofizectomia ca o „operație endocrină centrală în bolile maligne incurabile".

Abordarea șeii turcești pentru distrugerea hipofizei se poate face prin: a) incizie transfrontală sau transsfenoidală sau (cu un risc considerabil mai scăzut) b) prin puncție percutantă a osului lacrimal (Bauer și Klar, 1950 cit. de Piotrowski, 1980), cu monitor controlat radioscopic, utilizînd calea paranazală transetmoidală sau transsfenoidală.

Inițial se făcea electrocoagularea hipofizei, iar în 1955 s-a introdus hipofizioliza prin implant de aur radioactiv. Superioritatea aurului radioactiv față de ytriul radioactiv (beta-emițător pur) constă în puterea de penetrație mai mare a razelor gamma produse de aurul radioactiv, care realizează astfel hipofizioliza și printr-o implantare unilaterală (40 mCi), ceea ce reduce riscul fistulei cefalorahidiene și meningitei. Hipofizioliza se indică atunci cînd toate resursele terapeutice au fost epuizate și boala este considerată incurabilă, dar este imperios necesară sedarea durerilor, în primul rînd a celor date de metastazele osoase. Rezultatele hipofiziolizei cu aur radioactiv sînt de 17% remisiuni obiective (reosificarea metastazelor osteolitice, vindecarea fracturilor spontane) și 38% remisiuni subiective (în statistica lui Henningsen și Piotrowski, 1976 pe 558 de bolnave cu cancer mamar metastatic). Fistulele cu lichid cefalorahidian și meningitele apar (în aceeași statistică) în 5% din cazuri, iar diabetul insipid nu este grav și nu necesită tratament special. Rezultatele pozitive sînt mai frecvente la femeile mai în vîrstă, cu interval liber mare, care au doar metastaze osoase (și acestea în număr redus) și care au avut tumoarea primară bine diferențiată histologic. „De multe ori sînt necesare mai multe cunoștințe și mai multă responsabilitate din partea chirurgului în decizia de a nu face, decît de a face hipofizectomia" (Bauer, 1953).

4.2.4.5.
Tratamentul cu antiestrogeni

Se expun cele mai importante aspecte legate de tratamentul cu antiestrogeni în cancerul mamar anvansat (tamoxifenul* fiind preparatul antiestrogenic cel mai utilizat), bazate pe concluziile prezentate de Stoll (1980) în cadrul Simpozionului de la Heidelberg privind tratamentul endocrin al cancerului mamar.

a. *Modul de acțiune al antiestrogenilor* (tamoxifenul, nafoxidina, clomifenul). S-au evidențiat patru mecanisme de acțiune: (a) *inhibarea* competitivă a legării estradiolului de RE citosolici, fapt dovedit *in vivo* (Jordan și Gowse, 1976) și *in vitro* (Nicholson și Golder, 1975). Ocuparea RE din citosol de către temoxifan face ca pătrunderea în nucleu a receptorului cuplat cu tamoxifen să nu mai declanșeze lanțul de eveni-

---

* Tamoxifenul este un preparat de sinteză nesteroid, derivat de trifeniletilen.

lulei, așa cum se întîmpla cînd receptorul se cupla cu estradiol; b) *oofo-rectomia chimică*, adică inhibarea sintezei de estradiol în ovar, cu reducerea nivelului de circulație sangvină a estradiolului. Acest mecanism a fost dovedit experimental (Watson și Alam, 1976), dar nu a fost constatat și la om; c) *reducerea efectelor prolactinei* asupra celulelor tumorale atît prin diminuarea eliberării acesteia în hipofiză, probabil prin mecanism hipotalamic și în primul rînd a eliberării estrogen-mediată de prolactină (Jordan și col., 1980), cît și prin modificarea receptivității celulei tumorale la acțiunea prolactinei (Kledzik și col., 1976); d) *inhibarea sintezei de prostaglandine* în celula tumorală. Această ipoteză, emisă de Ritchie (1980) explică efectele pozitive ale tamoxifenului în sedarea durerilor provocate de metastazele osoase. Durerea dată de metastazele osteolitice este provocată de eliberarea calciului de pe matricea osoasă, ca urmare a stimulării osteoclastelor de către prostaglandinele produse de tumoare, precum și de însuși efectul hiperalgic al prostaglandinelor acumulate în „leziunea" osoasă. Tamoxifenul acumulat în celula tumorală împiedică transformarea acidului arahidonic în prostaglandine prin inhibarea sintetazei prostaglandinice. Menționăm că tamoxifenul determină și unele modificări ale nivelurilor plasmatice de hormon luteinizant, hormon foliculo-stimulant, estradiol, progesteron și cortizol, fără ca aceste modificări să poată fi corelate cu mecanismul de acțiune al tamoxifenului (Levin și col., 1981).

Există dovezi că tamoxifenul poate influența celulele maligne și prin legarea lui de o altă proteină decît receptorul de estrogen, dar mecanismul intim de acțiune în această situație este obscur (Sutherland, 1987). Acest mecanism ar putea explica răspunsul la tamoxifen al cancerelor mamare cu RE negativi.

b. *Locul specific de acțiune a tamoxifenului în ciclul celular.* Tamoxifenul nu poate bloca sinteza de ADN în momentul în care celula mamară malignă a intrat în faza S a ciclului celular. Efectele inhibitorii ale tamoxifenului asupra celulei mamare se exercită cînd aceasta se găsește în faza G_1 timpurie și în special în faza G_2 (Butler și Kelsey, 1981, într-un studiu efectuat asupra liniei celulare MCF—7 de cancer mamar uman hormonodependent).

c. *Rata de răspuns și durata răspunsului la tamoxifen.* Rata de răspuns* obiectiv, atunci cînd tamoxifenul este utilizat primul în cadrul unui tratament sistemic, este de 30—35%, ceea ce corespunde cu proporția cazurilor hormonodependente. Atunci cînd tamoxifenul este administrat după eșuarea unui alt tratament sistemic (endocrin sau citostatic), rata de răspuns este doar de 20—25%. Remisiunile obținute sînt în medie de 9—15 luni, iar în multe cazuri sînt prelungite, ajungînd chiar pînă la 3—4 ani. Rata de răspuns subiectiv (starea generală bună, creșterea ponderală, a apetitului, dispariția durerilor date de metastazele osoase) este de 60%.

d. *Posologia optimă.* Administrarea tamoxifenului se face în doză de 40 mg/zi, dar ultimele studii sugerează că doza de 20 mg/zi este suficientă avînd în vedere durata lungă de circulație sangvină a substan-

---

* Dispariția tumorii sau reducerea cu 50% a volumului tumoral (tumoare primitivă, recidivă sau metastaze).

ței. Sînt necesare studii care să stabilească în mod obiectiv doza optimă (atît în tratamentul adjuvant, cît și în tratamentul cancerelor avansate), individualizarea în funcție de greutatea corporală și fracționarea în 24 de ore.

e. *Relația dintre răspunsul la tamoxifen și tratamentul sistemic anterior utilizat.* Din cazurile care au fost influențate obiectiv de un tratament hormonal și apoi și-au reluat evoluția, *aproximativ 60% sînt bine influențate* de un tratament secundar cu tamoxifen. Efectele pozitive ale tamoxifenului se instalează chiar și la cazurile tratate cu doze mari de estrogeni sau cu hipofizectomie, existînd opinia că e bine să se administreze tamoxifenul înainte de încercarea acestor tratamente, care au efecte secundare mult mai importante; aceasta cu atît mai mult, cu cît nu există date suficiente care să ateste că pierderea răspunsului la tamoxifen coincide și cu eșuarea răspunsului la tratamentul cu estrogeni.

f. *Relația dintre răspunsul la tamoxifen și vîrsta bolnavei.* Rata de răspuns crește cu creșterea vîrstei bolnavei*, fiind mai mică de 30% la femeile sub 55 de ani și de 50% după vîrsta de 70 de ani. Luînd în considerare menopauza, rata de răspuns la tamoxifen este de 20% în primii 5 ani după menopauză, 30% între 5 și 10 ani după menopauză și peste 40% la femeile la care menopauza a survenit de mai mult de 10 ani. Cazurile cel mai bine influențate sînt femeile bătrîne, cu cancere cu evoluție lentă, interesînd țesuturile moi (ca și în cazurile care răspund cel mai eficient la tratamentele cu doze mari de estrogeni).

g. *Relația dintre răspunsul la tamoxifen și localizarea metastazelor.* Cele mai bune rezultate se obțin în influențarea interesării tumorale a țesuturilor moi, respectiv în cazurile cu tumoare primară avansată, noduli cutanați de permeație sau adenopatie regională. Rata de răspuns globală este de 40% în aceste cazuri. În metastazele osoase răspunsul la tamoxifen este de 10—20%, asemănător cu cel obținut prin administrarea de estrogeni în doze mari. Metastazele viscerale răspund în proporție de 20—30%, cel mai bine influențate fiind metastazele pulmonare și peritoneale și, uneori, metastazele hepatice ale bolnavelor cu tumori cu receptori de estrogeni pozitivi.

h. *Relația dintre rata de răspuns la tamoxifen și determinarea receptorilor de estrogeni* este identică cu cea stabilită pentru tratamentele endocrine în general, adică 50—60% la cazurile RE+ și doar 5—10% la cazurile RE—. Cazurile RE+ au de obicei un interval asimptomatic al bolii mai lung decît cazurile RE—. Sînt observații care scot în evidență tendința ca remisiunile obținute prin tratamentul cu tamoxifen să fie cu atît mai lungi, cu cît intervalul liber este mai lung.

i. *Rolul tamoxifenului asupra cancerului mamar la bolnavele în premenopauză.* Experiența acumulată în 10 centre medicale diferite evidențiază o rată de răspuns obiectiv la femeile în premenopauză tratate sistemic primar cu tamoxifen, de aproximativ 30%, adică aproape identică cu cea a bolnavelor în postmenopauză. După pierderea răs-

* Numărul receptorilor de estrogeni sau progesteron crește cu vîrsta bolnavelor (Clark și col., 1984, citați Sutherland, 1987).

punsului la tratamentul cu tamoxifen, uneori castrarea poate să ducă la o nouă remisiune a bolii.

j. *Tamoxifenul ca tratament adjuvant în cancerul mamar operabil.* Justificarea interesului pentru utilizarea tamoxifenului ca tratament adjuvant al cancerului mamar operabil este dată de două aspecte: primul, obținerea unor rezultate semnificative prin chimioterapie adjuvantă doar la femeile în premenopauză, ceea ce implică un mecanism hormonal al chimioterapiei adjuvante și, al doilea, rezultatele favorabile obținute prin tratament adjuvant cu castrare radiologică și prednison la femeile în premenopauză peste vîrsta de 45 de ani. Sînt în curs mai multe trialuri în acest sens; deocamdată se pare că indicația tratamentului adjuvant cu tamoxifen are în vedere bolnavele în postmenopauză cu RE+.

k. *Rolul tamoxifenului în cancerul mamar la bărbați.* Importanța acestei probleme constă în faptul că tratamentul cu tamoxifen ar putea fi o alternativă față de castrare sau tratamentele feminizante cu estrogeni, care sînt greu suportate psihologic de bolnavi. Frecvența foarte redusă a cancerului mamar la bărbați explică existența doar a unor consemnări izolate în literatură, care totuși indică răspunsuri favorabile ale unor cancere mamare tratate cu tamoxifen. Este necesar un trial care să răspundă acestei probleme.

l. *Efectul tamoxifenului asupra nivelului sangvin al estrogenilor și prolactinei.* Determinarea nivelurilor estrogenilor circulanți la femeile în premenopauză la care s-a administrat tamoxifen a arătat valori crescute. Valorile prolactinei și cele ale hormonului de eliberare a tireostimulinei sînt diminuate sub tratamentul cu tamoxifen, dar această constatare nu este confirmată de un alt studiu. Importanța influenței tamoxifenului asupra prolactinei serice este teoretică. Dozele mari de estrogeni determină același efect în ceea ce privește inhibarea creșterii tumorale la femeile în menopauză avansată, dar stimulează eliberarea de prolactină din hipofiză. Dacă tamoxifenul inhibă eliberarea de prolactină, se deschide o nouă poartă de cercetare a rolului prolactinei în biologia cancerului mamar uman.

m. *Efectul tamoxifenului asupra sarcinii.* În experimentele pe animale nu au fost constatate efecte mitogenice sau teratogenice. A fost utilizat ca un inductor de ovulație la femeile cu sterilitate. S-a comunicat cazul unei femei care, făcînd în timpul primului trimestru de sarcină trei cure de tamoxifen, a născut un copil absolut normal.

n. *Toleranța tamoxifenului și incidența efectelor secundare.* Efecte secundare moderate, tolerabile, care nu necesită întreruperea tratamentului, apar la 25% din bolnave. Ele cuprind creștere ponderală, valuri de căldură, cefalee, prurit vulvar, depresiune psihică, ușoare grețuri, trombocitopenie tranzitorie. Efecte secundare severe, necesitînd întreruperea tratamentului, apar în 30% din cazuri (conform unei statistici cumulată pe 1 000 de cazuri), comparativ cu 15—20% din cazurile care sînt tratate cu doze mari de estrogeni. Aceste efecte secundare severe sînt: simptome gastrointestinale, eritem cutanat, hipercalcemie, exacerbarea durerilor. Se subliniază faptul că tamoxifenul este bine tolerat și de bolnavii cu cardiopatii și nu s-au semnalat efecte secundare grave nici după 5 ani de tratament.

o. *Atitudinea față de hipercalcemia care poate să apară în cursul tratamentului cu tamoxifen.* Suprimarea pentru o săptămînă a tratamentului cu tamoxifen este de multe ori suficientă pentru restabilirea nivelului normal al calcemiei. Uneori sînt necesare corticoterapie și diuretice, care contribuie la normalizarea calcemiei.

p. *Relația dintre probabilitatea apariției hipercalcemiei și situația RE în tumoare.* Hipercalcemia indusă prin tratamente hormonale pare să indice că este vorba de o tumoare hormonodependentă și s-a constatat apariția hipercalcemiei imediat după începerea tratamentului cu antiestrogeni la bolnavele la care determinarea RE în tumoare a fost pozitivă. Continuarea tratamentului cu antiestrogeni (sau estrogeni în doze mari) în aceste cazuri este frecvent soldată cu recalcifierea metastazelor osoase.

r. *Trombocitopenia în cursul tratamentului cu tamoxifen* apare la 10% din cazuri, fiind moderată și tranzitorie. Trombocitopenia sub 50.000/mm^3 necesită întreruperea tratamentului 1—2 săptămîni.

s. *Clomifenul și nafoxidina în tratamentul cancerului mamar avansat.* Rata de răspuns este aceeași ca pentru tamoxifen (30%), efectele clinice fiind identice cu cele obținute prin tamoxifen și în ceea ce privește vîrsta bolnavei și sediul metastazelor. Efectele secundare sînt însă mai frecvente și mai severe. Clomifenul determină grețuri, vărsături, valuri de căldură, halucinații vizuale, iminență de cataractă. Nafoxidina determină simptome gastrointestinale, hipersensibilitate cutanată la lumină, predispoziție la cataractă.

t. *Puseul evolutiv după tratamentul cu tamoxifen.* La 1—2% din cazurile tratate cu tamoxifen apare un puseu în evoluția cancerului mamar, manifestat aproximativ la 7 zile de la începutul tratamentului, prin eritem, tumefacția tumorii, exacerbarea durerii la locul tumorii sau apariția durerilor atroce în metastaze. Acest puseu evolutiv sub tratament cu tamoxifen indică hormonodependența tumorii și multe cazuri intră în remisiune prin continuarea tratamentului.

4.2.5. Influențele chimioterapiei asupra funcției ovariene la bolnavele cu cancer mamar

Semnalăm concluziile unui studiu întreprins de Schulz și col. (1980) privind modul în care se modifică parametrii endocrini la femeile cu cancer mamar supuse polichimioterapiei (adriamicină + ciclofosfamidă, conform schemei lui Salmon—Jones, sau ciclofosfamidă + metrotexat + 5-fluorouracil, conform schemei lui Bonadonna).

— Polichimioterapia anticanceroasă administrată cronic intermitent poate să determine o disfuncție marcată a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian atunci cînd femeia se găsește în timpul vieții reproductive. La femeia în menopauză nu se constată modificări ale parametrilor hormonali.

— Sindroamele endocrine secundare polichimioterapiei sînt de gravitate diferită: insuficiență luteală, cicluri anovulatorii, amenoree.

— Primul și cel mai important nivel de acțiune al citostaticelor este ovarul; hipotalamusul și hipofiza sînt practic rezistente la acțiunea citostaticelor, deoarece secreția de gonadotrofine este neafectată, iar mecanismul de *feedback* negativ în hipotalamus este păstrat.

— Sensibilitatea ovarului la citostatice este diferită, în funcție de potențialul funcțional al organului:

- ovarele intacte funcțional, cu cicluri menstruale normale, sînt doar în mică măsură și reversibil afectate de polichimioterapie, iar cazurile la care apare amenoreea sînt rare;
- ovarele care aveau un grad de disfuncție preterapeutică în sensul unor modificări de premenopauză evoluează deseori spre insuficiență ovariană manifestată prin amenoree.

4.3.
Tratamentul hormonal al cancerului de prostată

Sensibilitatea la hormonii sexuali a țesutului tumoral prostatic a fost dovedită experimental și clinic în 1941 de Huggins și Hodges, care au introdus și noțiunea de hormonodependență. Studiile acestora și ale lui Herbert au demonstrat că suprimarea secreției de testosteron prin castrare sau antagonizarea acesteia prin administrare de estrogeni duce la regresiunea majorității cancerelor de prostată*.

Mecanismul de acțiune al *androgenilor* asupra țesuturilor „țintă" — respectiv prostata normală sau tumorală — cuprinde doi timpi (Liao și Liang, 1974):

I. Pătrunderea testosteronului prin difuziune în celula prostatică, unde este redus în 5-alfa-dihidrotestosteron (DHT) de către 5-alfa-reductază**.

II. DHT este androgenul *activ,* care are proprietatea de a se lega specific de receptorii androgenici solubili din citosol, formînd un complex, care printr-un proces termodependent suferă o translocare în nucleu, unde determină sinteza de ARN specific și formarea de particule ribonucleoproteinice specifice (RNP). RNP trec din nucleu în citoplasmă (împreună cu complexul receptor-steroid) și pot participa la sinteza de proteine.

Estrogenii, inclusiv dietilstilbestrolul, își exercită acțiunea antiandrogenă în două moduri (Liao și Liang, 1974):

— antagonizează legarea DHT de receptorul citostatic și

— inhibă reducerea enzimatică a testosteronului în DHT.

Progesteronul și progestativele de sinteză inhibă conversia testosteronului în forma sa activă (DHT) prin întrebuințarea competitivă a 5-alfa-reductazei*** în reacția de reducere a progesteronului în 5-alfa-pregnan-3,20-dion.

---

* 15—20% din cancerele de prostată sînt primar hormono-rezistente.

** Δ^4-3-cetosteroid-5-alfa-oxidoreductaza dependentă de NADPH, adică 5-alfa-reductaza este localizată în microzomi și în membrana reticulului endoplasmic (Shimazaki și col., 1965).

*** S-a ajuns la această conduită în urma unor trialuri clinice randomizate pe loturi mari de bolnavi (trialurile VACURG, în SUA).

Scanned with OKEN Scanner

Alţi steroizi, inclusiv androgenii slabi, pot de asemenea reduce disponibilitatea 5-alfa-reductazei pentru acţiunea acesteia asupra testosteronului şi transformarea acestuia în DHT.

S-a preconizat mai nou tratamentul cu agonişti sintetici ai gonadotrofin-liberinelor (GnRH — gonadotrophin-releasinghormone, Sutherland, 1987).

4.3.1. Indicaţiile tratamentului hormonal

Toate tratamentele hormonale adresate cancerului de prostată realizează un efect „antiandrogen", indiferent dacă intervenţia se adresează direct sursei de testosteron (orhiectomie, adrenalectomie) sau indirect, asupra releului hipofizar (hipofizioliza) sau celulei prostatei, inhibînd recepţia testosteronului (estrogenii, antiandrogenii).

Dietilstilbestrolul, în doză zilnică de 1 mg, administrat fără întrerupere, timp îndelungat, este atitudinea de bază în hormonoterapia cancerului de prostată*.

Dintre antiandrogeni, cel mai cunoscut este acetatul de cyproteron (250 mg/zi), care inhibă puternic acceptarea DHT în nucleu.

Orhiectomia chirurgicală bilaterală scade imediat la mai puţin de un sfert nivelul plasmatic al testosteronului. Producţia reziduală de testosteron este dată de corticosuprarenală şi celulele Leydig ectopice. Adrenalectomia „chimică" prin administrare de prednison sau aminoglutetimidă (împreună cu estrogenoterapie), ca şi hipofizioliza, au fost de asemenea utilizate în tratamentul hormonal al cancerului de prostată.

4.4. Tratamentul cu progestative în cancerul de endometru

Endometrul este un ţesut „ţintă" pentru hormonii ovarieni, iar multe din cancerele de endometru îşi păstrează această caracteristică. Consecinţa practică este posibilitatea tratării cancerului de endometru (formele avansate, recidivele sau metastazele care nu pot fi abordate prin alte tratamente) prin mijloace hormonale.

Substratul hormonodependenţei cancerului de endometru constă tot în capacitatea celulelor de a fi influenţate caracteristic de hormoni prin prezenţa de receptori specifici pentru estradiol şi progesteron. Ca în cancerul mamar, şi la cancerul de endometru determinarea calitativă a receptorilor de hormoni steroizi din citosol nu epuizează răspunsul la întrebarea privind gradul de hormonodependenţă a acestui cancer, deoarece prezenţa acestor receptori înseamnă doar constatarea existenţei unei prime etape în lanţul funcţional al hormonului asupra sintezei de proteine, respectiv capacităţii de creştere a ţesutului tumoral.

---

* Bruchovsky şi Wilson (1968) citaţi de Sutherland (1987) au arătat că 5-alfa-reductaza produce metaboliţi de androgeni cu activitate ridicată în prostată; determinarea nivelului acestei enzime ar fi un marker privind bolnavii care ar trebui să răspundă la tratamentele hormonale.

• *Receptorii de estrogeni (RE) în cancerul de endometru* au fost determinați în funcție de gradul de diferențiere a cancerului de endometru, fără să se ajungă la o concluzie definitivă. Martin și col. (1979) au constatat frecvența mai mare a cazurilor cu RE— printre bolnavele cu carcinoame slab diferențiate și acest lucru a fost confirmat și de Pollow și col. (1980), iar Jänne și col. (1980) constată o mai mare frecvență a cazurilor RE+ în tumorile bine diferențiate.

• *Aprecierea hormonodependenței cancerului de endometru prin determinarea nivelului receptorilor de progesteron (RP).* S-a constatat de mult că tratamentul cu progestative este mai eficient la bolnavele al căror cancer de endometru era mai bine diferențiat (Malkasian, 1971). Ulterior s-a constatat că 80% din cancerele bine diferențiate conțin atît RE+, cît și RP+ (McCartf jur. și col., 1979). Cu toate acestea, multe din cazurile de cancer de endometru cu slabă diferențiere răspund la tratamentele cu progestative (Bonte și col., 1978), ceea ce a redus din valoarea pe care o are gradul de malignitate histologică în aprecierea hormonodependenței.

Young și Ehrlich (1978) au semnalat o bună corelare a răspunsului la tratamentul cu progestative și prezența RP în tumoare. Creasman și col. (1980) au observat că la 7 din 8 bolnave cu RE— RP— tratamentul progestativ este ineficient, în timp ce 3 din 5 bolnave cu RP+ în tumoare răspund la tratament.

Capacitatea de sinteză a RP depinde însă de gradul de stimulare estrogenică a celulei. Pollow și col. (1980) au obținut o creștere a nivelurilor RP după o administrare scurtă de estrogeni la bolnavele cu cancere bine diferențiate. Același efect de creștere a nivelului de RP s-a obținut și prin administrarea de tamoxifen, care este antiestrogen (Robel și col., 1976).

Pornind de la faptul că progestativele acționează prin descreșterea nivelurilor RE, precum și prin creșterea activității estradiol-17-beta-dehidrogenazei (E_2DH) (care este o enzimă de inactivare a estradiolului prin conversia acestuia în estronă), s-a constatat că măsurarea RE și a activității E_2DH înainte și după administrarea de progestative este un indicator al hormonodependenței (Gurpide și col., 1981). Creșterea activității E_2DH după progestative se constată doar la cazurile RPg+ (Pollow și col., 1980).

În concluzie, pentru ca tratamentele cu progestative să fie eficiente în cancerul de endometru, acesta trebuie să fie RP+. Pozitivitatea RP depinde însă de gradul de stimulare estrogenică care este destul de scăzut la femeile în postmenopauză, adică la grupul de vîrstă cel mai frecvent afectat de cancerul de endometru. Pot deci exista cazuri la care măsurarea RP să dea valori negative, dar care, după o scurtă stimulare cu estrogeni sau antiestrogeni să fie de fapt RP+, datorită faptului că celula tumorală este capabilă să sintetizeze acești receptori, care sînt în mod obiectiv suportul hormonodependenței.

Indicațiile și rezultatul tratamentelor cu progestative. Efectele progestativelor se exercită direct asupra celulei tumorale, care primește un aspect mai matur, cu o tendință mai redusă la diviziune. Indicația tratamentului hormonal o constituie cazurile recidivate și metastazele ca-

re nu mai pot fi tratate chirurgical sau radioterapic, avantajul major fiind lipsa unor efecte secundare mai importante. Rata de răspuns la tratament variază între 20 și 50%, fiind mai bună în cazurile diferențiate, la care și remisiunile obținute sînt mai lungi (Glassburn, 1981).

4.5. Tratamentul cu tiroxină în cancerul tiroidian

Atît dezvoltarea ontogenetică a tiroidei, cît și secreția tiroidiană, sînt reglate de hormonul tireostimulator (TSH) produs de adenohipofiză. Hormonodependența față de TSH a cancerelor tiroidiene *diferențiate* a fost evidențiată pentru prima dată de Dunhill în 1934, iar ulterior s-a dovedit că antitiroidienele de sinteză (metiltiouracilul), care prin *feedback* negativ cresc nivelurile de TSH, determină inducerea de tumori benigne și maligne la șobolani (Purves și col., 1951).

În 1953 Greer și Astwood au sugerat tratamentul nodulilor tiroidieni solitari cu doze mari de tiroxină pentru inhibarea secreției de TSH.

Afirmarea unui mecanism de acțiune a TSH asupra celulei tiroidiene pe baza existenței unor receptori specifici în membrana celulară a fost făcută în 1973 de Roth.

Abordînd teoretic problema relației dintre TSH și receptorii de membrană specifici din celulele tumorale se poate afirma că mecanismul creșterii tumorale este doar parțial viciat și dependent de TSH, deoarece există multe tumori care cresc în condițiile unor niveluri normale de TSH, dar regresează cînd nivelurile de TSH sînt deprimate prin aport exogen de hormoni tiroidieni.

Prima semnalare în literatură a punerii în evidență de receptori pentru TSH a fost făcută în 1976 de Ichikawa și col., și după 3 ani de Clark și Castner (1979); în ultimii doi ani s-a dovedit fără echivoc că în cancerele tiroidiene diferențiate (ca în țesutul tiroidian normal) există receptori specifici pentru TSH, oferindu-se abia azi suportul biochimic concret al necesității unui tratament cu hormoni tiroidieni în doze supresive pentru TSH în toate cancerele tiroidiene diferențiate.

Tratamentul hormonal cu tiroxină sau triiodotironină în cancerul tiroidian are trei scopuri distincte:

— tratament de substituție, avînd în vedere că exereza chirurgicală duce de multe ori la o insuficiență tiroidiană completă sau foarte gravă;

— tratament de inhibare a secreției hipofizare de TSH, prin mecanism de *feedback* negativ în hipotalamus. Prin deprimarea eliberării de TSH se reduce efectul de stimulare a acestuia asupra unor metastaze oculte posibile;

— facilitarea fixării iodului radioactiv administrat în scop terapeutic. Acest efect se obține prin suprimarea bruscă a administrării cronice de tiroxină, ceea ce determină o hipersecreție de TSH și, în consecință, o stimulare a avidității pentru iod a țesutului tiroidian neoplazic.

4.6.
Tratamentul cu glucocorticoizi în leucemii

Leucemiile au fost incluse în grupa tumorilor hormonodependente, avînd în vedere efectele citolitice pe care le au glucocorticoizii asupra țesutului limfoid, efecte semnalate încă din anul 1937 de Selye, respectiv Moon.

În anul 1965, Litwack și col. au descoperit primii legarea specifică a hidrocortizonului radioactiv de proteine localizate în citosolul și nucleul celulelor hepatice de șobolan. Ulterior au fost folosite mai multe modele experimentale *in vitro*, utilizînd linii de celule leucemice animale și umane, care au dovedit că majoritatea efectelor hormonilor corticoizi asupra acestor celule și, în ultimă instanță, limfocitoliza, sînt mediate de *receptorii de glucocorticoizi*.

Nu se cunosc mecanismele prin care complexul hormono-receptor ajuns în nucleu determină citoliza. S-au emis mai multe ipoteze: creșterea activității ARN-azei (Ambellan, 1967), creșterea fragilității membranei nucleare (Giddings și Young, 1974), scăderea încărcăturii negative a sialoglicoproteinelor din componența membranei (Behrens și Hollander, 1976) sau eliberarea de acizi grași care determină liza membranei nucltare (Turnell și Burton, 1975, 1981).

Cu toate că nu sînt clare efectele intime ale fenomenului de limfocitoliză, este demonstrată legătura glucocorticoizilor cu unele răspunsuri intracelulare esențiale mediate de receptorii proteici specifici din citoplasmă.

Mai multe laboratoare au reușit să determine cantitativ prezența receptorilor specifici de glucocorticoizi într-o mare varietate de leucemii umane: leucemia limfoblastică a copilului și adultului, leucemia mieloidă a adultului, leucemia limfocitară cronică, sindromul Sézary. Prezența receptorilor în unele din aceste leucemii, în special în cele cu origine în celula T, *a fost corelată cu răspunsul obținut in vitro* la administrarea de glucocorticoizi. Totuși, constatările clinice *nu au evidențiat o corelație între eficiența corticoterapiei și prezența sau absența receptorilor de glucocorticoizi* (Crabtree și col., 1978; Duval și Homo, 1978; Jacobelli și col., 1978; Lippman și col., 1978; Normal și col., 1978).

Observațiile ultimilor trei ani privind prelungirea semnificativă a remisiunilor la bolnavii cu leucemie acută nonlimfoblastică care primeau derivați de hormoni androgeni (în scopul stimulării eritropoiezei) (Hollard și col., 1980) au orientat cercetările spre punerea în evidență și a unor receptori specifici pentru androgeni în celulele leucemice. Această supoziție s-a confirmat, evidențiindu-se în leucemiile acute limfoblastice și nonlimfoblastice, în proporții diferite, pe lîngă receptori de dexametazon, și receptori pentru estrogeni, progestative si androgeni atît la animale (Salomon și Visitica, 1979), cît și la om (Danel și col., 1981).

Posibilitatea evidențierii constelației de receptori a celulei leucemice justifică speranța unei „obiectivări" a gradului de hormonodependență a hemopatiei maligne, permițînd astfel (eventual) o selecționare a cazurilor care vor răspunde la tratamentele endocrine, respectiv la tratamentul cu glucocorticoizi. Reducerea indicațiilor corticoterapiei exclusiv la ca-

zurile la care aceasta este cu adevărat eficientă înseamnă și reducerea cazurilor la care vor apărea efectele secundare nedorite ale acestui tratament (ulcere gastrice, sindrom Cushing, imunosupresie, creșterea riscului de infecție, psihoze etc.).

Bibliografie

AHMANN D. L., O'CONNELL M. J., HAHN R. C. et al. (1977) — An evaluation of early or delayed adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with advanced breast cancer undergoing oophorectomy. *N. Engl. J. Med.*, *297*, 356—360.

ALLEGRA J. C., LIPPMAN M. E. (1960) — Estrogen receptor status and the disease-free interval in breast cancer. In: Henningsen B. et al., eds., *Endocrine treatment of breast cancer*. Berlin—Heidelberg—New York, Springer, pp. 20—25.

AMBELLAN E., ROTH S. J. (1967) — Steroid effects on rat thymus acid ribonuclease. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, *28*, 244 (abb).

ANSFIELD F. J., DAVIS H. C., ELLERBY R. A. et al. (1974) — A clinical trial of megestrol acetate in advanced breast cancer. *Cancer*, 33, 907—910.

BALL H. A., SAMUELS L. T. (1952) — Relation of hypophysis to growth of malignant tumours; effect of hypophysectomy on transplanted mammary carcinoma. *Am. J. Cancer*, *16*, 351—359.

BEHRENS U. J., HOLLANDER V. (1976) — Cell membrane sialoglycopeptides of corticoid-sensitive and resistant lymphosarcoma P 1798. *Cancer Res*, *36*, 172.

BENSON E. A., HOLDAWAY I. M. (1981) — Insulin receptors in human cancer. *Br. J. Cancer*, *44*, 917—920.

BONADONNA G., ROSSI A., VALAGUSSA P. et al. (1977) — Adjuvant chemoterapy with CMF in breast cancer with positive axillary nodes. In: Salmon S. S., Jones S. E. eds., *Adjuvant therapy and cancer*. Amsterdam, North-Holland, pp. 83—94.

BRODER L. E., TORMEY D. C. (1974) — Combination chemoterapy of carcinoma of the breast. *Cancer Treat. Rev.* 1, 183—205.

BRUNNER K. W., SONNTAG R. W., ALBERTO P. et al. (1977) — Combined chemo- and hormonal therapy in advanced breast cancer. *Cancer*, *39*, 2 923—2 933.

BUTLER W. B., KELSEY W. H. (1981) — Effect of the antiestrogen tamoxifen on synchronized cultures of MCF-7 cells. *Proc. AACR/ASCO*, 22, 35.

CASH R., BROUGH A. J., COHEN M. N. P. et al. (1967) — Aminoglutethimide as an inhibitor of adrenal steroidogenesis. Mechanism of action and therapeutic: Biol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 27, 1 239—1 249.

CARTER S. K. (1976) — Integration of chemotherapy into combined modality treatment of solid tumours. VII. Adenocarcinoms of the breast. *Cancer Treat. Rev. 3*, 141—175.

CARTER A., SEDRANSK N., KELLEY R. M. et al. (1977); — Diethylstilbestrol: recommended dosages for different categories of breast cancer patiens. *JAMA 237*, *2* 079—2 085.

CHIRICUȚA I., GAVRILESCU T. H. — Tratamentul hormonal în cancer. — Conferință ținută la Institutul Oncologic Cluj-Napoca, februarie, 1986.

CLARK O. H., LAMBERT W. R., AMIR S. M. et al., (1978) — Binding of rat and hovine TSH to specific sites in rat thyroid tissue. *Endocrinology*, *103*, 1 805.

CLARK O. H., CASTNER B. J. (1979) — Thyrotropin "receptors" in normal and neoplasic human thyroid tissue. *Surgery*, *85*, 624—625.

CLOSON J. (1973) — L'hormonothérapie dans les cancers de la thyroide et de la glande mammaire. *Rev. méd. Liège*, *27*, 671—678.

COLE M. P. (1968) — Supression of ovarian function in primary breast cancer. In Forrest A.P.M., Kunkler P.B., eds., *Prognostic factors in breast cancer*, Edinbourgh, Livingston, pp. 146—156.

* * * Co-operative Breast Cancer Group (1961) — A co-operative study to evaluate experimental steroids in the therapy of advanced breast cancer. *Cancer chemother.*, *11*, 130—136.

SCHULZ K. D., SCHMIDT-RHODE P., WEYMAR P. et al. (1980) — The influence of polychemotherapeutic regimen on the female endocrine control mechanisms in mammary carcinoma patients. In Henningsen B. et al., eds., *Endocrine treatment in breast cancer*, Berlin—Heidelberg—New York, Springer, 162—168.

SEGALOFF A., CUNNINGHAM M., RICE M. (1967) — Hormonal therapy in cancer of the breast. XIV: Effect of corticosterone or medroxyprogesterone-acetate on the clinical course and hormonal excretion. *Cancer, 20*, 1673—1688.

SELYE H. (1937) — Studies on adaptation. *Endocrinology, 21*, 169.

SMITH I. E., FITZHAUS B. M., McKINNA J. A. et al. (1978) — Aminoglutethimide in treatment of metastatic breast carcinoma. *Lancet, 2*, 646.

STOLL B. A. (1980) — Clinical experience with tamoxifen in advanced breast cancer. In Henningsen B. et al., eds., *Endocrine treatment of breast cancer*, Berlin—Heidelberg—New York, Springer, pp. 207—211.

TANNOCK F. I., HILL P. R. (sub redacţia) — The basic science of oncology — Pergamon Press, 1987 — Cap. 13 Hormonii şi cancerul, de D. J. Sutherland.

TURNELL R. W., BURTON A. F. (1975) — Glucocorticoid receptors and lympholysis in normal and neoplastic lymphocytes. *Moll. Cell. Biochem*, 9, 175.

WATSON J., ALAM M. (1976) — Oestrogen synthesis during delayed implantation in the rat. *Contraception, 13*, 101—107.

WELSS S. A., SANTEN R. J., LIPTON A. et al. (1978) — Medical adrenalectomy with aminoglutethimide. *Ann. Surg., 187*, 475.

WITLIFF J. L., FISHER B., DURANT J. R. (1980) — Establishment of uniformity in steroid receptor analysis used in co-operative clinical trials of breast cancer treatment. In Henningsen B. et al., eds., *Endocrine treatment of breast cancer*, Berlin—Heidelberg—New York, Springer, pp. 198—206.

YOUNG P. C. M., EHRLICH C. E. (1979) — Progesterone receptors in human endometrial cancer in: Rose D. P. ed., *Endocrinology of cancer*, vol. 1, Florida,
CRC. Press Paris Inc.

5.

Receptorii de hormoni şi hormonodependenţa unor cancere

I. CHIRICUŢĂ; S. MUNTEANU

5.1. **Importanţa descoperirii receptorilor de hormoni steroizi pentru evoluţia concepţiei de hormonodependenţă — 288**
5.2. **Receptorii de hormoni steroizi din celulele tumorale — 291**
5.2.1. Structura receptorului citosolic de hormoni steroizi — 292
5.2.2. Mecanismul de acţiune a hormonilor steroizi asupra receptorului citosolic şi nuclear — 293
5.2.3. Modul de acţiune a antihormonilor în celulele hormonodependente — 294
5.2.4. Variaţiile concentraţiei şi repartiţiei receptorilor — 295
5.3. **Receptorii de hormoni polipeptidici — 296**
5.2.1. Teoria „celui de al 2-lea mesager" — 297
5.3.2. Controlul endocrin în tumorile de suprarenală — 299
5.3.3. Influenţa gonadotrofinelor asupra ritmului de creştere a tumorilor gonadale şi de suprarenală — 300
5.4. **Concerul mamar, prototip de cancer hormonodependent — 300**
5.4.1. Prolactinodependenţa cancerului mamar — 301
5.4.2. Insulinodependenţa cancerului mamar — 304
5.4.3. Interacţiunea dintre estrogeni şi AMP ciclic în controlul creşterii tumorale — 305
5.4.4. Modelul biochimic al hormonodependenţei cancerului mamar — 306
5.5. **Noi cancere considerate hormonodependente, pe baza prezenţei receptorilor de hormoni — 307**
5.5.1. Hormonosensibilitatea melanomului — 308
5.5.2. Receptorii de hormoni în tumorile ovariene — 309
5.5.3. Receptorii de hormoni steroizi în sarcoame — 310

Relația dintre hormoni și cancer, întrezărită în secolul al XVIII-lea prin constatări epidemiologice disparate* și apoi intuită prin observații clinice la sfîrșitul secolului trecut**, a impus un tratament principal în cancer, *tratamentul hormonal*.

Principiul care stă la baza tratamentului hormonal este hormonodependența, iar evoluția concepției de hormonodependență a culminat cu descoperirea *receptorilor de hormoni*, care constituie substratul biochimic al acțiunii hormonilor în celulele „țintă".

În acest capitol vor fi expuse datele generale ale fenomenului de hormonodependență, care vor fi exemplificate prin aspecte legate de cancerul mamar ca un prototip de cancer hormonodependent, precum și prin ultimele cercetări privind prezența receptorilor de hormoni steroizi în tumori considerate pînă acum indiferente la acțiunea hormonilor.

Hormonodependența celorlalte cancere, la care tratamentele endocrine s-au impus în arsenalul terapeutic (cancerul de prostată, endometru, tiroidă etc.) este expusă în capitolul „Principiile și indicațiile tratamentului hormonal în cancer".

5.1. Importanța descoperirii receptorilor de hormoni steroizi pentru evoluția concepției de hormonodependență

Huggins și Clark au adus, în 1940, prima dovadă experimentală a regresiei cancerului prin tratament hormonal: injectarea unui estrogen de sinteză la cîini cu tumori maligne de prostată determină o micșorare marcată a volumului acestora. Un an mai tîrziu (1941), Huggins și Hodges sau introdus, pe baza principiului inhibării testosteronului, hormonul trofic esențial al prostatei, tratamentul cancerului avansat de prostată prin orhiectomie sau injecții cu estrogeni (benzoat de estradiol, stilbestrol). Stilbestrolul a fost, de altfel, prima substanță de sinteză folosită în clinică pentru efectele ei anticanceroase.

Au fost puse apoi bazele teoretice ale tratamentului hormonal în cancerele care apar în țesuturi sensibile la acțiunea hormonilor, Huggins folosind pentru prima dată, în 1945, termenul de *hormonodependență* sau hormono-independență.

Hormonodependența unei *celule maligne* era definită ca „imposibilitatea acestei celule de a supraviețui în lipsa unor hormoni, care față de celula normală au numai un rol de catalizare a metabolismului și proliferării, fără să fie însă esențiali pentru viața celulei" (Huggins, 1965).

În anul 1965, Charles Huggins enumera 7 cancere considerate hormonodependente: cancerul mamar, cancerul de prostată, de tiroidă (Balme, 1954), de rinichi (Kirman, 1959), de endometru (Kelley și Baker,

---

* S-a observat absența cancerului de prostată la eunuci și incidența mărită a neoplasmului mamar la nulipare-nuligeste (Ramazzini, 1713, cit. de Frenkel și Gavrilescu, 1977).

** Schinzinger (1889) recomandă ooforectomia ca tratament primar în cancerul mamar, iar Beatson (1896) constată remisiunea unui cancer mamar avansat la 3 femei la care s-a efectuat ooforectomie.

1961), al veziculelor seminale (Kees, 1964), leucemii (și limfoame) (Litwack și col., 1965).

În deceniul al 6-lea s-au descoperit receptorii de estrogeni în citosolul (citoplasma) celulelor din țesuturile care erau sensibile la acești hormoni (uter, glanda mamară), adică în țesuturile „țintă".

Această descoperire a avut două consecințe fundamentale în înțelegerea fenomenului de hormonodependență:

a) *S-a identificat substratul biochimic al hormonodependenței,* anume prezența receptorilor de hormoni în celulele tumorale. Dacă conceptul teoretic de hormonodependență a fost enunțat încă din 1945, abia prin determinarea prezenței sau absenței receptorilor hormonali din citosol s-a găsit un criteriu obiectiv de afirmare sau infirmare a hormonodependenței. Prima determinare în scop clinic a receptorilor citosolici de estrogeni a fost comunicată în 1971 de Jensen și col., care au recomandat această metodă pentru selecționarea cazurilor în vederea indicației de tratament hormonal.

În prezent, determinarea receptorilor de estrogeni în fragmente de tumoare mamară este larg utilizată în lume, deoarece aceasta permite dublarea numărului de cazuri care vor răspunde la tratamentele hormonale. Cu alte cuvinte, s-a constatat că doar o treime din bolnavele cu cancer mamar avansat, luate la întîmplare, răspund la tratament hormonal, proporția de răspuns ridicîndu-se la două treimi cînd tratamentul se indică doar cazurilor cu receptori de estrogeni pozitivi (RE+) în citosol.

b) A început un adevărat „screening" pentru *determinarea receptorilor de hormoni steroizi* (și hormoni polipeptidici) *în toate tumorile maligne, indiferent de localizare.* Aceasta a dus la o mai bună caracterizare biologică a tumorilor, a lărgit sfera tumorilor hormonodependente* și a deschis larg posibilitatea încercării unor tratamente hormonale în tumori considerate pînă de curînd neinfluențate prin mijloace endocrine (Nesbit și col., 1979).

Dar acest nou orizont al hormonodependenței (prin prisma receptorilor) a dezvăluit extrema complexitate a acestui fenomen, răspunsul la unele întrebări fiind premise de cercetare ale unor probleme noi, cu consecințe practice foarte importante.

Astfel, în prezent se pune întrebarea de ce nu toate tumorile care conțin receptori pentru un hormon esențial răspund la tratamente hormonale. Referindu-ne la cancerul mamar, întrebarea este de ce nu toate tumorile RE+ răspund la hormonoterapie. Cercetările zilelor noastre aduc din ce în ce mai multe descoperiri importante pentru răspunsul la această întrebare. Astfel, au fost descoperiți receptorii de progesteron (RP) (Horwitz și col., 1975) și s-a constatat că sinteza acestora este controlată de estrogeni, prezența RP fiind un marker al îndeplinirii rolului estrogenilor de „trofic al celulei maligne mamare". Cu alte cuvinte, determinarea combinată în citosol atît a RE, cît și a RP crește calitatea selecționării cazurilor hormonodependente; la bolnavele la care sînt prezenți atît RE+, cît și RP+ în citosol, răspunsul la tratamentul

---

* Se vorbește de exemplu de „hormonodependența cancerului ovarian" (Galli și col., 1981) sau „hormonodependența sarcoamelor" (Brower și col., 1981).

hormonal are loc la 75% din cazuri, iar la cele la care se constată RE și în nucleul celulelor, rata de răspuns la tratamentul endocrin crește la 92% (vezi capitolul „Principiile și indicațiile tratamentului hormonal în cancer“).

În formularea conținutului noțiunii de hormonodependență trebuie avute în vedere pe de o parte toate influențele hormonale care se exercită asupra celulei tumorale și, pe de altă parte, capacitatea celulei de a „prelucra“ mesajul adus de hormon și deci de a răspunde la aceste influențe hormonale.

În cancerul mamar de exemplu, hormonodependența cuprinde, alături de estrogenodependență, și prolactinodependența, insulinodependența etc. (Leung și col., 1981), iar receptorii hormonali puși în evidență în celula tumorală mamară (sau a altor cancere hormonedependente), formează o adevărată constelație care poate fi numită „mozaic dinamic“, deoarece suferă modificări cantitative și calitative în funcție de factori multipli (nivelul hormonilor circulanți, raportul față de alți receptori hormonali etc.). Chiar receptorii de estrogeni din cancerul mamar uman sînt heterogeni structural, constatîndu-se cel puțin 5 tipuri („specii structurale“) diferite de RE (Wheeler-Feldhoff și col., 1981).

De asemenea, starea de estrogenodependență clinică a aceleiași tumori (oglindită de statusul RE din citosol) se modifică în timp, în 24% din cazuri, cum semnalează Hull și col., 1981.

O altă direcție actuală de cercetare este elucidarea etapelor celulare care urmează momentului inițial de cuplare a hormonului cu receptorul. Au fost constatate, de exemplu, alterări în sistemul proteinkinazelor dependente de cAMP, care explică lipsa de stimulare a steroidogenezei celulei tumorale corticosuprarenale de către ACTH, cu toate că atît hormonul, cît și receptorul acestuia sînt adecvați (Sharma, 1978).

Au fost expuse aceste aspecte pentru a arăta că hormonodependența este o problemă de mare subtilitate teoretică și practică; încercările de simplificare pot să abată de la înțelegerea corectă a noțiunii, iar modul de apropiere față de această problemă este însușirea celei mai importante cuceriri în acest domeniu, mecanismul de acțiune al hormonilor în celula tumorală, avînd însă tot timpul în vedere individualizarea situației prin nuanțări și detalii aduse în cîmpul de informație de literatura ultimelor zile.

Rezumînd, se disting 4 perioade în evoluția concepției de hormonodependență, fiecare din acestea marcînd un pas înainte în înțelegerea influențelor hormonale asupra tumorilor maligne:

I. Etapa observațiilor empirice, clinice, și epidemiologice, privind relația glande endocrine — cancer (1889*—1940);

II. Enunțarea concepției de hormonodependență (Huggins, 1945) ca urmare a unor constatări experimentale și introducerea tratamentului endocrin (ablativ sau aditiv) în arsenalul terapeutic al cancerului;

III. Descoperirea receptorilor hormonali și definirea hormonodependenței prin prezența receptorilor (Jensen și col., 1967);

---

* Anul cînd Schinzinger a recomandat ovarectomia în tratamentul cancerului mamar.

IV. Etapa actuală, a cercetărilor privind descoperirea constelației de receptori a unei celule hormonodependente și a diverselor mecanisme care intervin în medierea răspunsului celular la acțiunea hormonilor.

Această ultimă etapă, acum abia la începutul ei, va putea permite o privire sintetică în intimitatea procesului de influență celulară a hormonilor asupra cancerului, dar desigur va deschide și noi orizonturi de înțelegere a relației cancer — mediu intern — gazdă.

Elementul cel mai pozitiv în parcurgerea informațiilor privind această fascinantă secțiune din complexa biologie a cancerului, este desigur faptul că aceste date au contribuit la fundamentarea unui important mijloc de tratament în cancer, tratamentul hormonal, încununînd o muncă imensă de cercetare, care nu numai o dată a fost răsplătită cu premiul Nobel*.

5.2.
Receptorii de hormoni steroizi din celulele tumorale

Primii receptori de hormoni steroizi descoperiți au fost receptorii de estrogeni (RE). În 1959, Glascock și Hoekstra, injectînd hexestrol marcat cu tritiu (^{3}H-E) la capre și oi tinere au constatat concentrarea acestuia în organele care răspund la estrogeni sau îi excretă. Aproape în același timp, Jensen și Jacobson (1960) au descoperit o concentrare a estradiolului tritiat la femela de șobolan în țesuturile țintă pentru estrogeni (cum ar fi uterul și hipofiza). La un an după aceștia, Folca, Glascock și Irvine (1961) au administrat hexestrol tritiat femeilor cu cancer mamar și au constatat concentrarea net superioară a hormonului în tumorile bolnavelor care răspundeau favorabil la adrenalectomie, comparativ cu cele care nu răspundeau la acest tratament. Și alți cercetători au ajuns la aceleași concluzii, ca de exemplu King și col. (1965), care au demonstrat acumularea rapidă a ^{3}H-E în nucleul celulelor tumorale.

Un an de referință în cercetarea relației dintre receptorii de estrogeni și hormonodependență a fost anul 1967, cînd Jensen și col., au arătat că *celula tumorală mamară* nu mai cumulează estradiol tritiat dacă a fost inițial în contact cu estrogeni sintetici. De asemenea, s-a arătat că această inhibiție competitivă a fixării estradiolului radioactiv este specifică tuturor țesuturilor „țintă" pentru estrogeni. Această constatare l-a determinat pe Jensen să propună punerea în evidență a receptorilor de estrogeni în fragmente de tumoare, *in vitro*, pentru aprecierea răspunsului la adrenalectomie. Această propunere a fost imediat susținută de constatări asemănătoare (Terenius, 1968), metoda fiind în prezent larg utilizată în clinică.

Cercetările efectuate cu scopul punerii în evidență a receptorilor de hormoni steroizi la diferite niveluri în organism au evidențiat prezența acestora în cele mai variate țesuturi (limfocite, melanom, timus etc.). De exemplu, se știa că celulele leucemice posedă receptori citosolici și nucleari pentru *hormonii glucocorticoizi* (Litwack și col., 1965), care inhibă proliferarea și determină chiar liza celulelor leucemice. Ultimele

---

* Huggins, Guillemin, Palade etc.

cercetări (Danel și col., 1981) au lărgit sfera hormonodependenței celulelor leucemice, prin constatarea de RE, RA (receptori de androgeni) și RP în aceste celule (în special în leucemia acută nonlimfoblastică). Amintim de asemenea că au fost descoperiți receptori de hormoni steroizi și în sarcoamele osoase și de părți moi (Brower și col., 1981).

5.2.1. Structura receptorului citosolic de hormoni steroizi

Cea mai cercetată categorie de receptori a fost cea a *receptorilor de estrogeni*. Abia în 1968 Jensen a dovedit că acești receptori sînt de fapt proteine citosolice* (estrofilina), dar care sînt mult diferite de alte proteine de care se leagă hormonii, cum ar fi de exemplu proteinele plasmatice de transport (transcortina pentru cortizol) (Baulieu, 1975).

Aceste proteine, cu funcție de receptor citosolic de estrogeni, sînt heterogene din punct de vedere structural; un grup de cercetători de la Universitatea din Louisville au pus în evidență prin metode speciale de ultracentrifugare și cromatografie cel puțin 5 „specii" de RE în cancerul mamar uman (Wheeler-Foldhoff și col., 1981).

Receptorul citosolic (R_c) cuprinde trei compartimente: un compartiment *de recepție* propriu-zisă a hormonului, un compartiment *efector* al complexului hormon-receptor și un compartiment intermediar, *de cuplare* a hormonului „legat" de receptor. Hormonul cuplat cu receptorul se „activează" și este recunoscut de o structură „acceptoare" nucleară, amorsîndu-se „răspunsul" celular (fig. 5.1).

În receptor are loc deci o „transducție" a mesajului de la compartimentul de recepție al hormonului la cel efector. Proteina receptoare suferă o tranziție alosterică de la locul de recepție a hormonului la locul efector, iar la nivelul organizării celulare este ultima moleculă cu care hormonul trebuie să intre în contact pentru a declanșa un răspuns celular. Acuratețea răspunsului celular depinde însă și de integritatea meca-

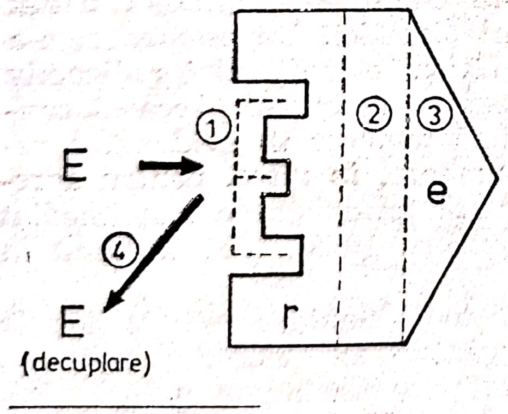


Fig. 5.1. — Schema receptorului de hormoni steroizi. Sînt ilustrate cele 4 condiții care intră în definiția receptorului: (1) legarea specifică a hormonului steroid, de exemplu estradiolul (E), de compartimentul „de recepție"; (2) cuplarea hormonului legat prin intermediul uneia sau mai multor molecule de un al (3)-lea compartiment, compartimentul „efector" (e) al receptorului; (4) o dată cu transmiterea mesajului hormonal la compartimentul efector, H se poate decupla de receptor, dar în mod obișnuit complexul hormon-receptor devine „activ" intrînd în nucleu (modificat după Baulieu, (1975).

* Folosirea foarte recentă a anticorpilor monoclonali în studiul receptorilor a sugerat faptul că majoritatea acestora sînt situați intranuclear (King, Greene, 1984, citați de Sutherland, 1987). Separarea componentelor celulare cu ajutorul cytochalasinei B, a demonstrat acest lucru și pentru RE, chiar dacă metodele mai vechi de analiză au indicat situarea lor în citosol (Welshons și col., 1984, citați de Sutherland, 1987).

nismului declanșat de complexul receptor-hormon, deoarece acest mecanism este complicat, se desfășoară în etape, iar într-o celulă patologică aceste etape se pot modifica.

5.2.2.
Mecanismul de acțiune a hormonilor steroizi asupra receptorului citosolic și nuclear

Contribuția esențială la clarificarea modului de acțiune a estrogenilor și altor hormoni steroizi în celula-țintă a avut-o Jensen și De Sombre (1972), Gorski și col., (1968), McGuire (1972), Mueller și col., (1972), Baulieu și col., (1972). Cea mai importantă noțiune legată de acțiunea hormonilor steroizi este *legarea de receptor în interiorul celulei, în citosol* (citoplasmă), spre deosebire de hormonii polipeptidici, care nu pătrund în celulă, oprindu-se la membrana celulară, unde se găsesc receptorii specifici pentru aceștia.

Hormonii steroizi pătrund în celulă probabil prin simplă difuziune (Hollander și Diamond, 1978), legîndu-se în citosol de receptorul specific. Proteinele care leagă de exemplu estradiolul, dacă sînt centrifugate în soluție de zaharoză, sedimentează în două zone distincte: 8S și 4S. În timp ce 8S corespunde totdeauna legării specifice a estradiolului (radioactiv) de receptorii citosolici, 4S cuprinde atît componenta de legare specifică, cît și cea de legare nespecifică (McGuire și col., 1974).

Determinarea RE citosolici din celulele maligne ale cancerului mamar uman în prezența molibdatului de sodiu duce la o „stabilizare“ a receptorilor citosolici neocupați de steroizi și mărește acuratețea rezultatului analizei (Bonomi și col., 1981).

În soluție de 0,3 M KCl, întreaga cantitate de estradiol marcat (sau nemarcat) migrează de la 8S la 4S. În general, în condițiile unui gradient de zaharoză, atins în soluție salină puțin concentrată, receptorii de estradiol sedimentează la 8S, iar în soluție salină foarte concentrată sedimentează la 4S.

Receptorii citosolici care sedimentează la 4S suferă o reconfigurare (care determină o sedimentare a lor, de data aceasta la 5S), permițîndu-se intrarea lor în nucleul celular și legarea de cromatină. Dacă legarea hormonului de receptorul citosolic este un fenomen sigur dependent de concentrația ionică și temperatură, translocarea complexului receptor-estrogen nu este strict termodependentă, adică nu există un punct termic critic, care odată realizat, să determine intrarea masivă a RE în nucleu (Williams și Gorski, 1972), așa cum se considerase înainte (Jensen și col., 1968 și chiar Shiamala și Gorski, 1969).

În legătură cu *„activitatea acceptoare nucleară“*, (McGuire și col., 1974), cercetările au fost orientate spre stabilirea cantitativă a nivelului de legare de nucleu a receptorului de estradiol, folosindu-se diferite țesuturi și confirmîndu-se calitatea receptorului prin sedimentare în gradient de zaharoză (Chamness și col., 1973). În același sens s-a cercetat legarea de cromatină a progesteronului (Spelsberg și col., 1971; O'Malley și col., 1972) și androgenilor (Faug și Liso, 1971; Steggles și col., 1971; Mainwaring și Peterken, 1971).

Scanned with OKEN Scanner

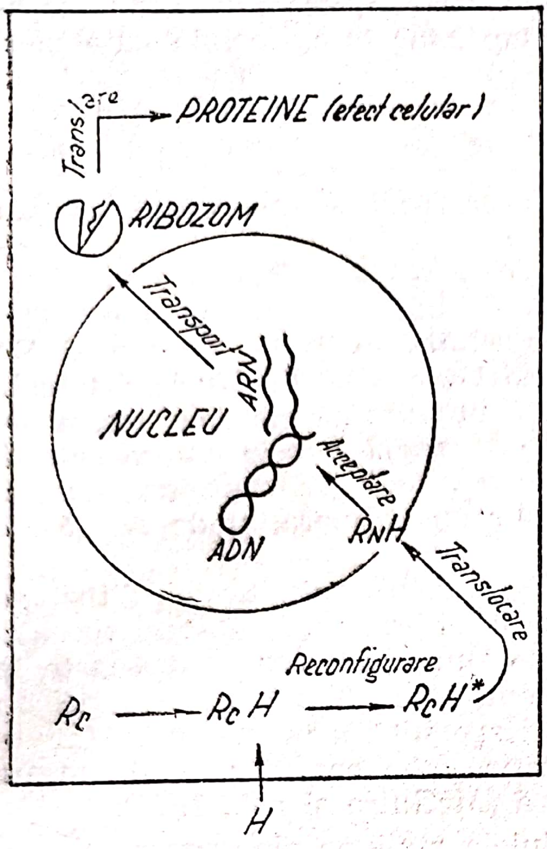


Fig. 5.2. — Mecanismul de acțiune al hormonilor steroizi (H) asupra celulei tumorale hormonodependente. Cuplarea receptorului citosolic (R_C) cu hormonul determină un complex (R_cH) care se reconfigurează (R_cH), putînd astfel intra în nucleu. Complexul translocat în nucleu (R_NH) este „acceptat“ de genom și se pune în funcțiune mecanismul sintezei proteice, determinînd proliferarea celulară.

S-a emis ipoteza existenței a două locuri acceptoare în nucleu, unul situat în cromatină și altul în ARN; acest aspect a fost descris de Schrader și col., (1972) în legătură cu RP în oviductul păsărilor. Pelmiter și col., (1976) consideră că mecanismul de translocare a receptorului în nucleu se face în două trepte, în relație feedback una cu cealaltă. Prima treaptă este cea a legării receptorului de cromatină, care încă nu declanșează răspunsul celular și, o a doua fază, de legare de ADN a receptorului această legare fiind „productivă“ (în sensul sintezei de proteine) și limitată de turnover-ul translocării receptorului în nucleu (Horowitz și McGuire, 1980).

Deoarece în legarea complexului receptor-hormon de nucleul celulelor țintă nu s-a putut determina nici specificitate, nici saturație (Chamness și col., 1973), nu se pot folosi în clinică studiile legării hormonului de nucleul celulei tumorale, pînă la găsirea unei metode de largă utilizare care să stabilească locurile de legare specifică în nucleu*.

În orice caz, odată ajuns în nucleu, hormonul steroid legat de receptor determină un ARN specific și sinteză de proteine, care constituie răspunsul celular (Fig. 5.2.). În cazul celulei țintă pentru estrogeni, normală sau tumorală, răspunsul celular, respectiv sinteza de proteine, determină promovarea fazei S din ciclul celular și inducerea mitozei, care la scara unei populații celulare înseamnă proliferare.

5.2.3.
Modul de acțiune a antihormonilor în celulele hormonodependente

Vom exemplifica acest aspect referindu-ne la antiestrogeni, care ocupă astăzi locul prioritar în tratamentul endocrin al cancerului mamar în postmenopauză. Ne referim, în primul rînd, la compușii de sinteză

* Doi cercetători de la Universitatea McGill din Montreal au utilizat cu succes în clinică determinarea RE nucleari (REN), alături de determinarea RE citosolici (REC) și RP citosolici (RPC) (Fazekas și MacFarlane, 1981).

care intră în competiție cu estrogenii activi, pentru ocuparea receptorilor celulari. Ei sînt luați în considerare și în definirea experimentală a specificității receptorului, deoarece se consideră că atunci cînd legarea hormonului de celulă nu este inhibată de un exces de antihormoni, această legare nu este specifică.

După ce Terenius (1971) a arătat că se poate inhiba legarea estradiolului de celula tumorală, dacă aceasta este în prealabil pusă în contact cu clomifen sau tamoxifen, unele încercări clinice (Cole și col., 1971, 1972; Ward, 1973) au stabilit importanța acestor substanțe în tratamentul cancerului mamar.

Acțiunea terapeutică a antiestrogenilor nesteroizi (tamoxifen, nafoxidin), pe lîngă *ocuparea competitivă a receptorilor* celulari (1), mai este explicată și de alte trei mecanisme:

— *modificarea configurării de legare a receptorului* de structurile nucleare (cromatină și în special ADN) cu dereglarea sintezei receptorilor în progesteron în celula hormonodependentă (Horwitz și McGuire, 1980);

— *ooforectomia chimică,* prin inhibarea sintezei estradiolului de către ovar (Watson și Howson, 1977), fapt dovedit de reducerea nivelului de circulație sangvină a estradiolului la șobolan (Watson și col., 1975);

— *inhibarea eliberării estrogen-stimulate a prolactinei* (Jordan și col., 1980), fapt dovedit și de reducerea efectelor tamoxifenului prin stimularea cu perfenazină a secreției de prolactină (Manni și col., 1977).

Tot în categoria antiestrogenilor este inclus și estriolul (Lemon și col., 1971), steroid cu reduse proprietăți trofice pe celula țintă, dar care ocupă competitiv locurile receptoare citosolice pentru estradiol. Acest aspect experimental a furnizat și explicația dată de MacMahon (1973) pentru efectul protector pe care îl au sarcinile (unde există o excreție crescută de estriol) înainte de vîrsta de 30 de ani, asupra frecvenței îmbolnăvirilor prin cancer mamar. Analizîndu-se această ipoteză, au fost aduse critici acestei interpretări. Astfel, s-a arătat că este necesar un exces evident al estriolului față de estradiol, pentru ca acesta să inhibe legarea estradiolului de receptor. Or, în timpul sarcinii, există mai mult estradiol neconjugat decît estriol (Lipsett, 1971; Loriaux și col., 1972). De asemenea, s-a constatat că acțiunea estriolului se soldează cu un răspuns celular de tipul sintezei de proteine indusă de estradiol (Ruh și col., 1973). Aceste date contradictorii și altele asemănătoare nu permit susținerea introducerii în clinică a unui tratament cu estriol, bazat pe acțiunea „antiestrogenă și anticarcinogenă“ a acestuia, în prezent atitudinea asupra acestei probleme fiind încă obiect de polemică.

5.2.4.
Variațiile concentrației și repartiției receptorilor

(a) *Modificări fiziologice ale concentrației receptorilor.* La cobai, concentrația receptorilor de progesteron în uter variază în funcție de perioada ciclului estral și este reglată de alte influențe hormonale decît progesteronul și, în primul rînd, de estrogeni. În proestrus, creșterea concentrației RP este sigur sub dependența estrogenilor, deoarece la animalele castrate estradiolul determină o înmulțire importantă a locurilor de legare a progesteronului (P) de celula țintă. Scăderea apa-

Scanned with OKEN Scanner

rentă a RP după proestrus este datorată progesteronului circulant crescut o dată cu începutul fazei luteale. Această scădere a RP nu este însă datorată doar ocupării locurilor de legare de către P, ci și unui efect „negativ“ al P asupra receptorilor, deoarece nivelul RP este mai scăzut la animalele în diestru decît la cele castrate, la care nu există nici o influență hormonală asupra receptorilor (Baulieu, 1975).

Concentrația RE în endometru și miometru variază de asemenea în cursul ciclului estral. La șobolan se constată următoarele:

— la începutul ciclului, concentrația RE crește mult în endometru și aproape deloc în miometru;

— injectarea de estradiol crește concentrația RE în celulele țintă (endometru și miometru);

— dacă se injectează și progesteron simultan cu estradiolul, concentrația RE crește în endometru, dar scade în miometru. Efectul antagonist al progesteronului asupra inducției RE în miometru ar putea fi un factor care contribuie la favorizarea implantării oului, diminuînd sensibilitatea estrogenodependentă la catecolamine și la prostaglandina $F_{2\alpha}$ (Baulieu, 1975).

(b) *Varietățile de repartizare a receptorilor. — Variabilitatea receptorilor la același hormon circulant în diferite țesuturi țintă.* Chiar dacă relația principală dintre hormon și diferitele țesuturi țintă rămîne identică, mecanismul inițial de cuplare poate suferi diferite modificări. Astfel, atît mușchii scheletici, cît și corticala renală sînt direct influențați de testosteron, în timp ce în lobul ventral al prostatei sau veziculele seminale recepția celulară este preferențială pentru androstanolon (5-dihidrotestosteron) (Anderson et Liao, 1968; Bruchowsky et Wilson, 1968 — cit. de Baulieu, 1975).

Nu se știe încă dacă structura biochimică a receptorilor la același hormon este diferită în diferitele țesuturi țintă pentru acesta. De exemplu, estradiolul este recepționat în întregul aparat de reproducere, dar nu s-a constatat dacă RE din sînul normal sînt identici de exemplu cu RE din sînul tumoral, endometru, hipotalamus sau adenohipofiză (Baulieu, 1975).

— *Variabilitatea receptorilor la diferiți hormoni în același țesut țintă.* Exemplul prezenței unor receptori diferiți pentru același hormon este furnizat de tumoarea mamară murină SHI-115. Această tumoare conține atît receptori la testosteron (RT), cît și receptori la estradiol (RE), dar dacă RE sînt specifici doar pentru estradiol, RT au mare afinitate pentru testosteron, ca și pentru estradiol (Baulieu, 1975).

Cuantificarea receptorilor steroidici cu ajutorul anticorpilor monoclonali a demonstrat heterogenitatea conținutului în receptori în diferitele populații celulare (Buell și Trembley, 1983; Van și col. 1984, citați de Sutherland, 1987), conținutul diferit al RE în diferitele celule ale aceluiași țesut tumoral mamar ca și diferențele dintre tumoarea primitivă și metastazele ei.

5.3. Receptorii de hormoni polipeptidici

Hormonii polipeptidici și catecolaminele își exercită acțiunea asupra celulelor „țintă“ prin legarea de receptori specifici care se găsesc situați în membrana celulară, spre deosebire de receptorii hormonilor steroizi, care se găsesc în citosolul celular. Cuplarea hormonului cu receptorul de membrană duce la activarea specifică a unor enzime situate de asemenea în membrana celulară: adenilat- și guanilat-ciclaza care produc adenozinmonofosfat ciclic (cAMP) și guanil-monofosfat ciclic (cGMP) în citosolul celulei. Acești doi nucleotizi ciclici coordonează procesele intracelulare, declanșînd „sistola“ celulară, adică faza de activitate celulară (Belloiu, 1974).

Scanned with OKEN Scanner

5.3.1.
Teoria „celui de al doilea mesager“*

Modul de acțiune a hormonilor polipeptidici, descris anterior a început să fie înțeles o dată cu descoperirea lui Rall, Sutherland și Berthet (1957) că AMP ciclic este mediatorul unor hormoni cu molecule mari (glucagon, epinefrină), preluînd mesajul acestora și devenind un „al doilea mesager“ în reglarea activității celulare.

Conform teoriei „celui de al doilea mesager“ (Sutherland și Rall, 1960), hormonul polipeptidic este secretat și eliberat în circulația sangvină (de exemplu hormonii hipofizari — ACTH, gonadotrofine etc. — sau hormonii hipotalamici, care sînt „factori“ de eliberare a hormonilor hipofizari). El acționează doar asupra acelor celule care sînt înzestrate cu receptori specifici (localizați pe membrana celulară) pentru hormonul în cauză (de exemplu, în cazul ACTH, celulele din zona fasciculată a corticosuprarenalei, răspunzătoare de glucosteroidogeneză). Legarea necovalentă a hormonului de receptorul (sau complexul „receptor“) de la suprafața celulei constituie primul pas în acțiunea hormonului polipeptidic asupra celulei țintă (fig. 5.3).

Interacțiunea hormon-receptor este atît de strict specifică și afinitatea atît de mare, încît se consideră că acest complex (hormon-receptor) este similar celui format între anticorpi și antigeni sau enzime și substraturi.

Odată complexul hormon-receptor format la suprafața celulei, este stimulată activitatea adenilciclazei, sau guanilciclazei, care duce la sinteza de AMP ciclic, respectiv GMP ciclic. Conform lucrărilor lui Kuo și Greengrad (1969), întreaga activitate intracelulară ulterioară a AMP ciclic (steroidogeneza în celula corticosuprarenală, de exemplu) este modulată de sistemul enzimatic al proteinkinazelor dependente de cAMP.

În fig. 5.4. este arătat modelul normal de inducere a steroidogenezei de către ACTH. După legarea acestuia de receptorul de membrană, apar două direcții de efecte mediate în celulă, în funcție de nivelul sangvin și posbilitățile de preluare în membrană a ACTH (Grahme-Smith și col., 1967; Sharma, 1974, 1976, 1978):

— în concentrații fiziologice, ACTH activează guanilciclaza, determinînd creșterea nivelului guanilatmonofosfatului ciclic (cGMP), în timp ce,

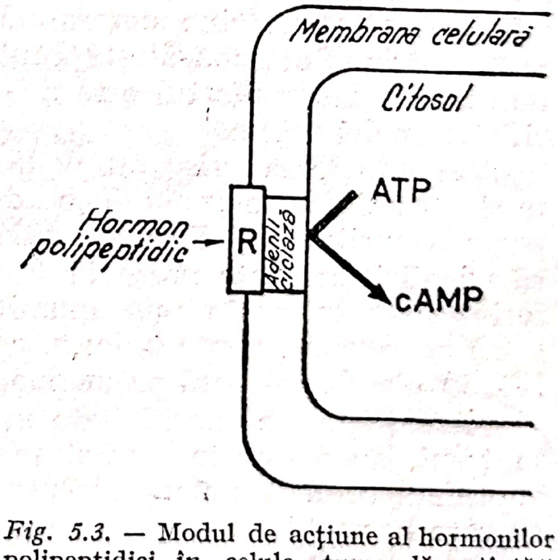


Fig. 5.3. — Modul de acțiune al hormonilor polipeptidici în celula tumorală „țintă“ conform teoriei celui de „al doilea mesager“.

---

* În literatura din țara noastră o expunere amplă asupra acestor aspecte a fost făcută de Belloiu (1974).

Scanned with OKEN Scanner

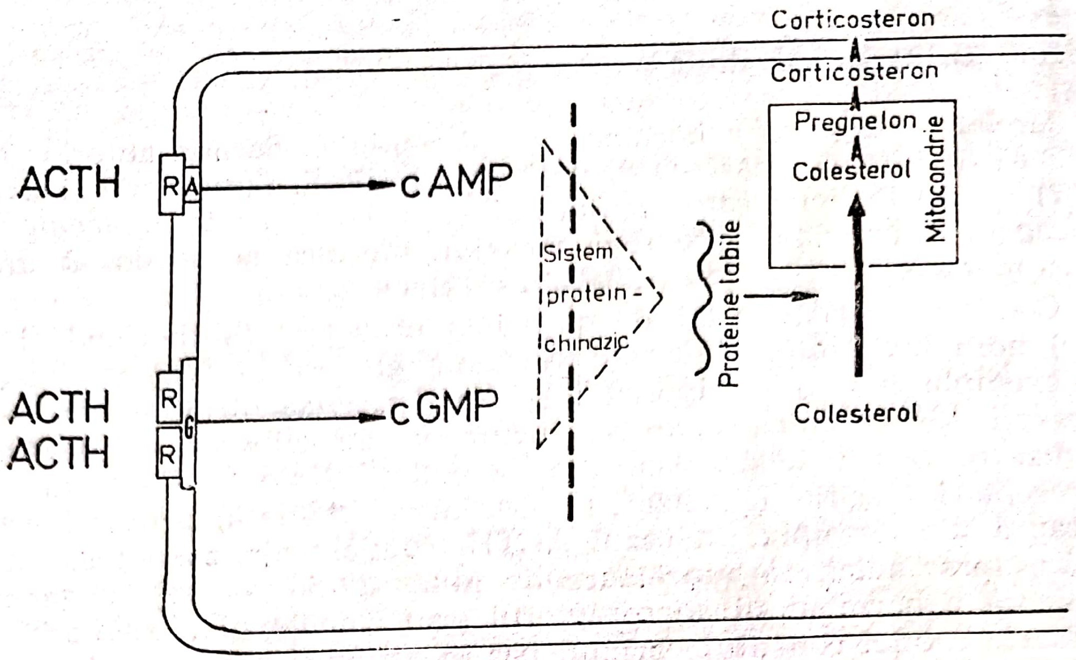


Fig. 5.4. — *Modelul de inducere a steroidogenezei de către ACTH în celula. suprarenală.* Atît activarea adenilciclazei (A), cît şi a guanilciclazei (G) determină în mod normal activarea sistemului proteinkinazic, care duce la intrarea colesterolului în mitocondrie şi secreţie de corticosteron. În unele carcinoame de suprarenală apar leziuni biochimice în sistemul proteinkinazic (linia punctată), împiedicîndu-se astfel steroidogeneza.

— în concentraţii suprafiziologice, medierea acţiunii ACTH se face prin activarea sistemului adenilciclazei cu stimularea sintezei cAMP.

Cei doi nucleotizi vor declanşa activitatea sistemului proteinkinazic dependent de aceştia şi, în consecinţă, vor duce la apariţia unor proteine labile, prin transplantare într-un ipotetic ARNm preexistent (Garren, 1971). Aceste proteine determină intrarea colesterolului din citosol în mitocondrie. Se îmbogăţeşte conţinutul („pool") mitocondrial precursor de colesterol, iar efectul este de steroidogeneză, adică de activitate specifică a acelei celule.

Secvenţele descrise au două aspecte aparent contradictorii: cel al unei acţiuni foarte *generale* pe de o parte şi foarte *specifice* pe de altă parte (Gavrilescu şi Frenkel, 1977). Prin „general" ne referim la faptul că adenilciclaza este prezentă în toate ţesuturile. Prin „specific" ne referim la faptul că într-un anumit ţesut spectrul hormonilor care stimulează adenilciclaza este unic: în corticosuprarenală ACTH, în ovar FSH şi LH, în glanda mamară prolactina, hormonul de creştere, insulina.

Această mare specificitate în răspunsul la adenilciclază, de la ţesut la ţesut, se datoreşte tocmai prezenţei în membrana celulară (deci la suprafaţa celulei) a unor „locusuri specifice", care sînt prima structură cu care hormonii se leagă; receptorii hormonali.

Un al doilea mecanism prin care hormonii nesteroidici pot influenţa funcţia celulară a fost descris recent de Berridge şi Irvine, 1984 (citaţi de Sutherland, 1987). După aceştia legarea hormonilor de un receptor de membrană activează o fosfodiesterază care duce la formarea de inozitol trifosfat (IP_3) şi diacilglicerol. IP_3 ar elibera depozitele de Ca din reti-

culul endoplasmatic, iar acesta poate media răspunsuri celulare pe calea cAMP. În felul acesta IP_3 acţionează ca un al doilea mesager (în locul cAMP) şi este resintetizat pe cale ciclică.

5.3.2. Controlul endocrin în tumorile de suprarenală

În relaţia dintre carcinogeneză şi procesele de reglare mediate de hormonii polipeptidici şi nucleotizii ciclici (cAMP şi cGMP) s-au făcut multe descoperiri semnificative, în special în privinţa cancerelor glandelor endocrine periferice. În condiţii normale există o relaţie foarte evidentă între hormonii „trofici" hipofizari şi secreţia acestor glande, relaţie care defineşte fiziologia endocrină prin sistemul de interacţiune de tip feedback. În contrast, este binecunoscută noţiunea de autonomie a unor tumori ale glandelor cu secreţie internă faţă de acţiunea hormonilor hipofizari trofici ai acestor glande. Aceste tumori se deosebesc funcţional de ţesutul din care provin, prin faptul că se sustrag acţiunii mecanismelor de control, avînd o secreţie endocrină constantă, neinfluenţată de stimulinele hipofizare. Un exemplu clar îl oferă tumorile de corticosuprarenală, în care secreţia de corticosteron nu se modifică nici prin supresie cu dexametazon (Lipsett şi col., 1963). Multe din eforturile contemporane de cercetare în endocrinologia cancerului sînt orientate tocmai spre elucidarea fenomenului de „nereactivitate" a celulei endocrine tumorale la un stimul hormonal normal, luîndu-se ca model experimental — cel mai frecvent — acţiunea ACTH asupra tumorilor de corticosuprarenală (Snell şi Stewart, 1959; Saez şi col., 1978).

S-a putut constata că lipsa efectelor de stimulare a steroidogenezei în celulele unor carcinoame de suprarenală se datorează unei leziuni biochimice în sistemul proteinkinazelor dependente de cAMP şi cGMP, cu imposibilitatea de declanşare a fenomenului de fosforilare în celula malignă (Sharma şi col., 1978).

O altă deosebire între celula normală şi celula tumorală a suprarenalei priveşte sistemul de transport al hormonilor steroizi prin membrană. Există două mecanisme de transport al cortizolului prin membrane: unul, activat de ACTH, care nu implică proteinkinazele dependente de cAMP şi altul, care antrenează sistemul de stimulare prin nu-

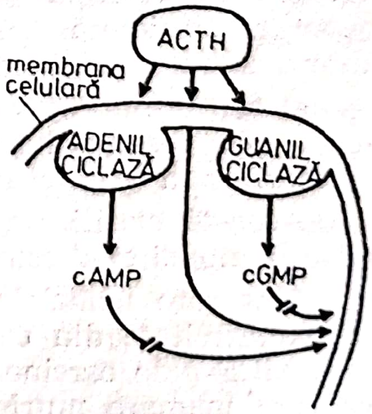


Fig. 5.5. — Alterarea sistemului de transport al cortizolului din celula suprarenaliană tumorală. Săgeţile întretăiate semnifică imposibilitatea funcţionării mecanismului de transport mediat de nucleotizii ciclici (Sharma, 1978).

cleotizii ciclici. Ambele aceste sisteme sînt prezente în celula normală. În celula malignă proteinkinazele fiind alterate, are loc o autofosforilare, iar transportul de membrană nu mai este stimulat de nucleotizii ciclici, ci doar de ACTH (Fig. 5.5).

5.3.3.
Influența gonadotrofinelor asupra ritmului de creștere a tumorilor gonadale și de suprarenală

Observațiile experimentale privind influențarea ritmului de creștere a tumorilor gonadale și suprarenale de către *gonadotrofine* sînt numeroase. Astfel, pentru menținerea unei linii de celule tumorale ovariene *in vitro*, obținute de tumori de ovar transplantat în splină (procedeul lui Biskind și Biskind, 1944) este necesară adăugarea de LH (hormon luteinizant), în antiserul la LH, hormon care inhibă tumorigeneza (Clark și col., 1972; Ely și col., 1966).

De asemenea, stimularea continuă cu LH este cauza aparentă a dezvoltării unor tumori de suprarenală la șoarecii ovarectomizați. Administrarea de estrogeni, prin diminuarea nivelului de LH (Woolley, 1950) împiedică formarea de tumori, în timp ce administrarea de corticosteroizi, care prin feedback negativ deprimă secreția de ACTH, nu modifică tumorigeneza (Mousen, 1952).

Jacobs și Huseby (1968) au arătat că tumorile cu celule Leydig transplantate cresc mai rapid la șoarecii masculi castrați, care au niveluri crescute de gonadotrofine, decît la un lot de șoareci necastrați.

Comunicarea unora din aceste experiențe a fost făcută înainte de cunoașterea acțiunii prin „al doilea mesager" a gonadotrofinelor asupra țesutului tumoral. Aceste observații mai vechi au fost menționate în acest subcapitol tocmai pentru a arăta cum unele fapte de experiență își găsesc interpretarea completă abia după cîțiva ani de la publicarea lor.

5.4.
Cancerul mamar, prototip de cancer hormonodependent

Din punctul de vedere al comportamentului față de hormoni, tumorile mamare maligne pot fi clasificate în trei categorii (Cho-Chung, 1978 — Institutul Național de Cancer, Bethesda — SUA):

a) cancere *hormonodependente,* care cresc doar în prezența hormonilor și regresează fie în absența hormonilor, fie prin administrarea unor doze mari („farmacologice") de hormoni;

b) cancere *hormonosensibile* (hormone-responsive tumours) care nu necesită în evoluția lor prezența hormonilor, dar a căror proliferare poate fi stînjenită („interferată") (Huggins, 1965), prin administrarea unor doze farmacologice de hormoni;

c) cancere *hormonoindependente,* care proliferează indiferent de prezența sau absența hormonilor și nu sînt influențate de administrarea hormonilor în scop terapeutic.

Această clasificare rezultă din impresia clinică pe care o lasă tumoarea atunci cînd este încercat un tratament hormonal.

Sînt rare modelele experimentale în care o tumoare este alcătuită în exclusivitate din celule hormonodependente (de exemplu linia celulară MCF-7 de carcinom mamar uman — White și col., 1981 sau unele cancere mamare murine; vezi cap. Influențe hormonale în canceroge-

neză). In marea majoritate a cazurilor, în aceeași tumoare există în proporții variabile toate cele trei tipuri de celule (dependente, sensibile sau independente hormonal), preponderența unora sau altora din aceste populații celulare determinînd caracterul biologic, clinic manifest al tumorii (Kiang și col., 1981).

În hormonodependența cancerului mamar, influențele hormonale sînt multiple, dar dominate de efectele estrogenilor. Aspectele de estrogenodependență au fost deja prezentate în capitolul privind influențele hormonale în cancerogeneză și în paragraful dedicat receptorilor de hormoni steroizi. Estrogenodependența stă la baza tratamentului hormonal al cancerului mamar, iar prezentarea indicațiilor acestui tratament s-a făcut pe principiul obiectivării estrogenodependenței prin determinarea receptorilor de estrogeni (vezi capitolul corespunzător).

De aceea, în acest capitol s-a separat din sfera hormonodependenței cancerului mamar rolul prolactinei și insulinei, hormoni polipeptidici intens cercetați în ultimul timp, identificîndu-se și receptori specifici pentru aceștia în celula mamară canceroasă.

5.4.1.
Prolactinodependența cancerului mamar

Efectele prolactinei asupra țesutului mamar normal sînt stimularea proliferării și reglarea funcțiilor celulare (Costlow și McGuire, 1978).

Legătura indirectă dintre cancer și prolactină a fost făcută încă la începutul secolului, cînd Lathrop și Loeb (1916) au constatat stimularea cancerului mamar la șoricioaice cînd acestea deveneau gravide.

Ulterior s-a observat că incidența cancerului mamar la șoareci este mult crescută după implantarea de izogrefe hipofizare multiple (Loeb și Kirtz, 1939; Mühlbock și Boot, 1959), care s-a dovedit că au secreție persistentă de prolactină (Desclin, 1950; Everett, 1954). Administrarea zilnică de prolactină de origine ovină la șoareci determină creșterea incidenței cancerelor mamare (Boot și col., 1962).

Dacă se administrează rezerpină (Lacassagne și Duplan, 1959), care deprimă factorul de inhibiție a prolactinei (PIF) sau dacă se induc leziuni hipotalamice (Bruni și Montemurro, 1971), se ajunge de asemenea la creșterea frecvenței cancerelor mamare la șoareci. Din contră, tratarea șoarecilor cu un inhibitor al secreției de prolactină, 2-Br-alfa-ergocriptină, agonist dopaminergic, previne dezvoltarea cancerelor mamare (Welsch și Gribler, 1973).

Creșterea interesului pentru prolactină în ultimii ani și efortul mare de cercetare a relației cu cancerogeneza mamară este motivat, alături de acumularea dovezilor menționate privind implicarea majoră a prolactinei în cancerogeneza mamară murină (Welsch și Nagasawa, 1977) și prin:

— posibilitatea dozării exacte a prolactinei la om, prin metode radioimunologice (Frantz și col., 1972; Friesen și col., 1972);

— descoperirea unei metode de determinare cantitativă a receptorilor de prolactină din membrana celulară atît la animale, cît și la om (Shin și col., 1973; Frantz și col., 1974; Kelly și col., 1974) și

— constatarea că dieta bogată în lipide, binecunoscută ca factor de promovare a creşterii tumorale mamare, este asociată cu o creştere a capacităţii de legare a prolactinei de către receptorii specifici din membrana celulară (Cave şi Erickson-Lucas, 1981).

5.4.1.1.
Prolactina şi cancerogeneza mamară experimentală

Hiperprolactinemia influenţează diferit incidenţa tumorilor mamare induse cu dimetilbenzantracen (DMBA) sau metilcolantren (MCA) la femele de şobolan, în funcţie de momentul cronologic al realizării stării de hiperprolactinemie, faţă de administrarea de carcinogeni:

— dacă nivelul prolactinemiei creşte o dată cu acţiunea carcinogenilor, creşte evident şi incidenţa apariţiei cancerelor mamare. În această situaţie, efectul trofic al prolactinei se exercită şi asupra ţesutului neoformat sub acţiunea carcinogenilor;

— dacă hiperprolactinemia este indusă anterior administrării de carcinogeni, incidenţa cancerului mamar este semnificativ scăzută faţă de lotul martor. În această situaţie, într-un prim timp, hiperprolactinemia stimulează sistemul alveolar şi lobular, care devine morfologic preponderent faţă de sistemul ductal; carcinogenii acţionează ulterior pe o glandă mamară care are elementul receptiv pentru transformarea malignă, celulele ductale (Middleton, 1965), mult mai slab reprezentat decît la lotul martor.

Situaţiile cu hiperprolactinemie studiate experimental sînt sarcina şi pseudosarcina (Dao, 1959, 1960; McCormick şi col., 1965), homogrefele hipofizare (Welsch şi col., 1968), tumorile hipofizare (Kim şi col., 1960), suprarenalectomia (Chen şi col., 1976), leziunile hipotalamice (Welsch şi col., 1969) sau implantele hipotalamice de steroizi (Nagasawa şi Meites, 1970), regimul dietetic bogat în lipide (Chen şi col., 1975), stresul cu eter (Simonel şi col., 1975), estrogenii (Kledzik şi col., 1974), anticoncepţionale orale (Welsch şi Meites, 1969), sulpirida (drog neuroleptic) (Welsch şi Meites, 1978) sau inhibitorii activităţii colinergice — rezerpină, clorpromazină, haloperidol, metildopa (Bradley şi col., 1976; Kledzik şi col., 1974; Nagasawa şi Meites, 1970; Quadri şi col., 1973 etc.).

O situaţie specială este starea de lactaţie, care este refractară acţiunii carcinogenilor chimici la femela de şobolan, comparativ cu un lot martor (Dao şi col., 1960, Marchant, 1959) şi determină chiar regresia tumorilor preexistente (Dao şi Sutherland, 1959; McCormick şi Moon 1965). Se pot da mai multe explicaţii: o eliminare crescută, prin secreţia lactată cu epurarea carcinogenilor (McCormick şi Moon, 1965), o rată scăzută de sinteză a ADN, caracteristică pentru celula alveolară în lactaţie (Grahame, 1972), precum şi diferenţierea celulară indusă de lactaţie în epiteliul carcinomatos, care se opune tendinţei de proliferare (Welsch, 1975).

Hipoprolactinemia duce la o inhibiţie marcată a evoluţiei cancerelor experimentale (Cassell şi col., 1971; Nagasawa şi Meites, 1970; Sweeney şi col., 1975). Hipoprolactinemia este indusă de droguri care influenţează sistemul nervos central: levo-DOPA (precursor al catecolaminelor), iproniazida (inhibitor al monoaminoxidazei), derivaţii de secară cornută (agonişti dopaminergici), clonidina (agonist colinergic).

5.4.1.2.
Prolactina şi cancerul mamar uman

Datele din literatură privind prolactinemia la femeile cu cancer mamar sînt contradictorii, unele afirmînd existenţa unor niveluri crescute de prolactină la bolnavele cu cancer mamar (Murray şi col., 1972; Rolandi şi col., 1974) sau la bolnavele care au în antecedentele familiale cancer mamar (Kwa şi col., 1976), în timp ce altele, cele mai multe, găsesc prolactinemia nemodificată (Boyns şi col., 1973; Franks şi col., 1974; Sheth şi col., 1975; Wilson şi col., 1974).

Regresia cancerelor mamare prin tratamente care determină hipoprolactinemie (L-DOPA, bromocriptină) a fost rar observată (Dickey şi Minton, 1972; Frantz

şi col., 1972; Engelsman şi col., 1975), fiind chiar negată de unii (Heuson şi col., 1972) sau observată doar în metastazele osoase dureroase (Minton şi col., 1976).

Rezerpina, substanţă hiperprolactinogenă, administrată cronic, creşte de 2—3 ori riscul de apariţie a cancerului mamar (Armstrong şi col., 1974, Heinonen şi col., 1974, Jick şi col., 1974) constatări neconfirmate însă de alţi autori Laska şi col., 1975; Kewitz şi col., 1977).

Dacă hipofizectomia are efecte favorabile de mult cunoscute în cancerul mamar avansat Luft şi col., 1952), secţionarea tijei pituitare, care prin întreruperea acţiunii factorului de inhibare hipotalamic (PIF) determină o hiperprolactinemie, a fost urmată de asemenea de o regresiune semnificativă a tumorii la o proporţie semnificativă de bolnave (Antony şi col., 1969; Ehni şi Eckles, 1959).

5.4.1.3.
Receptorii de prolactină

Acţiunea prolactinei se exercită în celulă prin fixarea acesteia pe receptorii de prolactină, care se găsesc, conform regulii generale, ca şi alţi receptori de hormoni polipeptidici, pe suprafaţa membranei celulare (Roth, 1973).

Dacă receptorii de prolactină sînt în mod caracteristic localizaţi pe membrana celulară, ei au fost găsiţi recent şi în citosol (Nolin şi Witorsch, 1977), sau în aparatul Golgi (Witorsch, 1977).

Din punct de vedere biochimic, acţiunea dovedită a prolactinei în celulă este stimularea sintezei de ARN (Chomczynski şi Topper, 1974).

Demonstrarea prezenţei receptorilor de prolactină în *celula mamară la şobolancă* a fost făcută pentru prima dată de Turkington în 1974 (cit. de Costlow şi McGuire, 1978), iar primele studii ale receptorilor de prolactină în cancerul mamar uman au fost făcute abia în urmă cu 10 ani, de Holdaway şi Friesen (1977). Dacă la unele specii de şoareci şi şobolani receptorii de prolactină există la toate tumorile mamare produse experimental, la om receptorii de prolactină găsiţi de autorii menţionaţi au fost prezenţi doar în 20%, respectiv 55% din tumori (Sherman, 1978, cit. de Costlow şi McGuire, 1978).

5.4.1.4.
Reglarea receptorilor de prolactină

La şobolani s-a constatat că nivelul receptorilor de prolactină în unele cancere mamare experimentale este acelaşi ca în glanda mamară normală din timpul sarcinii şi alăptării (Smith şi col., 1977; Holcomb şi col., 1976), în timp ce în altele (tumori induse cu DMBA) este de 3 ori mai mare decît în ţesutul mamar normal. Cantitatea de receptori variază nu numai în funcţie de tipul de tumoare mamară, ci depinde şi de nivelurile altor hormoni sau receptori din celulă, cum ar fi insulina. Astfel, la şobolanii diabetici numărul receptorilor de prolactină se reduce cu 50% în tumorile DMBA-induse, determinînd regresia acestora (Costlow şi McGuire, 1978).

S-a constatat că nivelurile crescute de prolactină antrenează şi creşterea numărului receptorilor de prolactină, în ansamblu, dar această modificare se poate datora creşterii numărului celulelor prolactino-dependente sau „demascării unor situsuri receptoare“ pînă atunci neevidenţiabile.

Scanned with OKEN Scanner

Trecerea la autonomie a unei tumori la animalele de experiență nu este caracterizată doar de pierderea receptorilor de estrogeni, ci și de pierderea *receptorilor de prolactină* (Costlow și col., 1975). Acest fenomen se petrece, de exemplu, după ovarectomie, iar *administrarea de prolactină determină o refacere a numărului receptorilor de estrogeni*. Această experiență demonstrează că prolactina reglează receptorii de estrogeni în tumorile mamare (Diamond și col., 1977; Shafie și Brooks, 1977).

În legătură cu transformarea unei tumori hormonodependente în tumoare autonomă, lucrarea lui Kang și col., (1981) de la Universitatea din Minneapolis bazată pe studii histologice, citogenetice și determinări de receptori, a dovedit că modificarea hormonodependenței survine prin selecție clonală și mutație.

Efectul de inhibiție a creșterii tumorale observat la *administrarea de androgeni* atît la animale, cît și la femeie, a fost recent explicat și prin *reducerea receptorilor de prolactină*. Experiențele au demonstrat că administrarea de androgeni + prolactină nu determină regresia tumorilor, iar administrarea doar de androgeni care duce la regresie, nu modifică nivelurile prolactinei circulante. Concluzia a fost că locul de acțiune al androgenilor au fost receptorii de prolactină (Kelly și col., 1977). Nu se poate exclude nici posibilitatea influenței indirecte a receptorilor de prolactină prin modificarea de către androgeni a numărului receptorilor de estrogeni, care sînt în relație de antrenare cu receptorii de prolactină.

5.4.2.
Insulinodependența cancerului mamar

Rolul insulinei în biologia endocrină a cancerului mamar este susținut de date epidemiologice, experimentale și clinice.

Din punct de vedere epidemiologic, s-a constatat o incidență dublă a diabetului zaharat la bolnavele cu cancer mamar, comparativ cu cele care au mastopatie benignă (Muck și col., 1976), iar supraviețuirea bolnavelor diabetice a fost mai lungă decît a celor fără diabet zaharat (Rhomberg, 1975). Într-o serie de experiențe, Henson și col., (1970—1972) au demonstrat că insulina stimulează sinteza de ADN în tumorile induse cu DMBA și că unele tumori sînt insulinodependente *in vivo;* creșterea tumorală depinde în aceste cazuri de statusul insulinic al gazdei; la animalele diabetice (diabet zaharat provocat cu aloxan) tumorile cresc mai repede, iar administrarea de insulină întîrzie creșterea tumorală (Cohen și Hilf, 1957). De asemenea, tratamentele cu estrogeni sînt mai eficiente în inducerea involuției tumorale la șobolanii diabetici decît la cei cu niveluri normale de insulină (idem), iar tratamentele care combină estrogenii cu insulina sînt mai eficiente în inhibarea evoluției adenocarcinomului mamar R3230Ac (ibidem).

Avînd în vedere că țesuturile care răspund la acțiunea unui hormon au și receptori pentru acest hormon, în ultimul timp s-au făcut eforturi pentru punerea în evidență a *receptorilor de insulină*. Cercetările făcute au fost pozitive, stabilindu-se prezența receptorilor pe baza îndeplinirii criteriilor de saturabilitate, afinitate, reversibilitate și specificitate a legării insulinei marcate cu iod radioactiv (Hilf și col., 1978). Cea mai importantă constatare legată de determinarea receptorilor de insulină a fost că administrarea de estrogeni mărește numărul de receptori, fără modificarea nivelului insulinemiei, în timp ce ovarectomia determină o

reducere a numărului de receptori de insulină. De asemenea, s-a constatat și un rol al insulinei în menținerea nivelului receptorilor de estrogeni în tumorile mamare.

Toate aceste lucrări recente, care atestă prezența receptorilor de insulină și efectele insulinei asupra creșterii tumorale, permit clasificarea tumorilor în *tumori insulinodependente* și *tumori autonome fără insulină*, cu semnificații mai largi, cum ar fi aceea că tumorile insulinodependente au și nivelurile receptorilor de estrogeni (și deci estrogenodependența) parțial controlate de secreția pancreatică de insulină.

5.4.3.
Interacțiunea dintre estrogeni și AMP ciclic în controlul creșterii tumorale

Descrierea schematică a etapelor acțiunii estrogenilor asupra activității celulare cuprinde cuplarea cu receptorul citosolic, translocarea în nucleu a complexului hormon-receptor cu fixarea pe cromatină a acestuia și realizarea efectului celular, sinteza de proteine. Această prezentare simplă a estrogenodependenței nu epuizează și nu explică multe din aspectele reale ale fiziopatologiei estrogenilor în cancerul mamar. Menționăm cîteva din aceste aspecte:

— unele tumori autonome (la care tratamentele hormonale ablative sînt ineficiente) conțin o cantitate semnificativă de receptori de estrogeni (McGuire, 1975);

— tumorile la care s-a obținut o remisiune parțială sau completă după un tratament hormonal ablativ, atunci cînd își reiau evoluția, sînt considerate ca autonome hormonal (Stoll, 1972), cu toate că ele conțin uneori receptori de estrogeni (Nomura și col., 1976);

— administrarea de estrogeni în doze farmacologice poate determina inhibarea creșterii tumorale în locul stimulării acesteia (Haddow și col., 1944; Teller, 1966, 1968 — cit. de Cho-Chung, 1978).

Una din funcțiile celulare care influențează efectele estrogenilor asupra celulei maligne este nivelul de 3′, 5′—adenozin-monofosfat ciclic (AMP ciclic sau cAMP) (Bodwin și col., 1977).

Potrivit lui Cho-Chung (1978), concentrațiile intracelulare ale estrogenilor (dependente atît de nivelurile plasmatice ale acestora, cît și de conținutul celular de receptori) reglează în mod selectiv participarea nucleotizilor ciclici în modularea creșterii tumorale. Astfel, între AMP ciclic și estrogeni are loc o competiție în promovarea efectelor celulare, constatîndu-se că în tumorile care sînt stimulate de estrogeni are loc o acumulare a acestora în nucleul celular și niveluri intracelulare scăzute de AMP ciclic, în timp ce tumorile care regresează sub administrare de estrogeni au o concentrație celulară crescută de AMP ciclic. În condițiile experimentale, administrarea de AMP ciclic poate determina regresia unor tumori mamare (Clair și col., 1981).

5.4.4.
Modelul biochimic al hormonodependenței cancerului mamar

Din cele expuse rezultă că celula mamară hormonodependentă se găsește sub influențe endocrine multiple profund intercondiționate. Estrogenii sînt „mesagerul“ sintezei de proteine și deci al multiplicării celulare, atunci cînd celula are un aparat intact de preluare a acestui mesaj, adică o concentrație eficientă de receptori citosolici și o calitate corespunzătoare a complexului receptor-hormon pentru translocarea acestuia în nucleu. Dar toate aceste condiții variază dependent de nivelul funcțional al celorlalte influențe hormonale, prolactina modificînd conținutul intracelular de AMP ciclic, care, la rîndul lui, modulează „activitatea acceptoare nucleară“ pentru estrogeni. Unul din efectele sintezei de proteine, deci al „finalității“ în acțiunea estrogenilor, este și sinteza receptorilor de progesteron, care influențează prin feedback intracelular nivelul receptorilor de estrogeni.

Dacă adăugăm la aceste considerații și faptul că în țesutul mamar tumoral au fost puși în evidență și receptori pentru hormonii androgeni și glucocorticoizi (Matsumoto și Sugano, 1978) și că insulina joacă un rol facilitant și permisiv pentru ceilalți hormoni, se poate imagina complicatul aspect biochimic al hormonodependenței (fig. 5.6.).

Celula mamară tumorală are însă o biologie endocrină variabilă, anumite etape fiind scurtcircuitate sau inutile pentru potențialul agresiv al celulei, care nu este afectat de lipsa lor. Această variabilitate se manifestă ca o „emancipare“ a celulei față de influențele hormonale și definește gradul de autonomie hormonală a acesteia, adică succesul sau eșecul unei intervenții terapeutice prin mijloace endocrine.

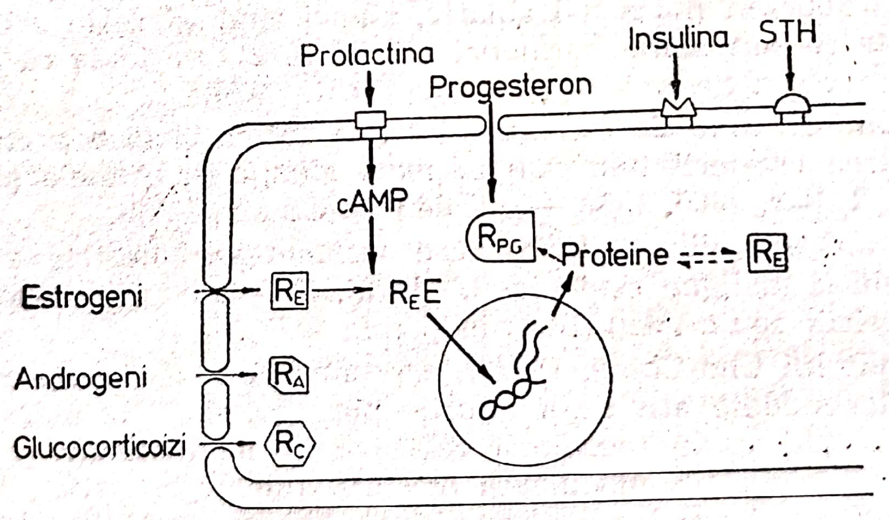


Fig. 5.6. — Influențele endocrine exercitate asupra celulei mamare tumorale hormonodependente. Au fost puși în evidență în citosol receptori de estrogeni (R_E), receptori de androgeni (R_A) și receptori de cortizol (R_C). Prolactina, insulina și hormonul de creștere (STH) au receptori specifici la suprafața membranei celulare. Hormonodependența celulei canceroase este reflectarea modului în care s-au păstrat în celulă etapele complexe și intercondiționate ale mecanismelor normale de acțiune ale hormonilor steroizi și polipeptidici.

5.5. Noi cancere considerate hormonodependente pe baza prezenței receptorilor de hormoni

Pînă la descoperirea receptorilor de hormoni steroizi stabilirea sensibilității la acțiunea hormonilor a diverselor tumori se aprecia prin criterii experimentale (posibilitatea inducerii sau stimulării evoluției cancerului prin acțiunea hormonilor) și/sau clinice (răspunsul favorabil la anumite tratamente hormonale, indicate pe baza rezultatelor experimentale). De exemplu, în anul 1959, Kirkman a comunicat posibilitatea inducerii de cancere renale la hamsterii sirieni, prin administrarea de estrogeni. Acest model experimental a fost preluat de Bloom și colaboratori, care au confirmat posibilitatea inducerii de tumori renale prin estrogeni, vorbind deja de „hormonodependența cancerului renal" și „tratamentul hormonal" cu progestative al cancerului renal (Br. J. Cancer, 1963). Această comunicare a dus la asimilarea cancerului renal printre cancerele hormonodependente (Huggins, 1965), chiar dacă ulterior s-a constatat o slabă influențare prin tratament cu hormoni progestativi a cazurilor de cancer renal (Berariu și Ciurdariu Ariana, 1982).

Posibilitatea determinării prezenței receptorilor de hormoni în diferite tumori și redefinirea prin acest criteriu a hormonodependenței tumorilor, a deschis larg lista cancerelor hormonosensibile. În mod teoretic, tratamentele care se opun acțiunii hormonilor ai căror receptori s-au putut evidenția în tumoare, duceau la regresiunea tumorii sau inhibiția evoluției acesteia.

Situația actuală privind acceptarea unor noi cancere ca fiind hormonodependente este următoarea:

- Există cancere care „candidează" la denumirea de hormonodependente pe baza constatării *prezenței de receptori* de hormoni în celulele care le compun;
- Se corelează aspectele epidemiologice și clinice ale unor cancere cu descoperirea existenței de receptori hormonali în celulele acestora, pentru o mai bună conturare a *biologiei hormonale* a acestora;
- Se urmărește stabilirea incidenței grupului de cazuri fără receptori hormonali, deci a tumorilor indiferente la influența hormonilor, în cadrul localizării la care au fost identificate tumori cu receptori hormonali pozitivi. De exemplu, dacă în cancerul mamar s-a constatat prezența receptorilor de estrogeni în citosol, la circa 60% din cazuri (63%, Runnebaum și Klinga, 1980), în melanoamele umane s-au găsit RE în 30—50% din cazuri (Thomson și col., 1981).
- Sînt în curs trialuri terapeutice care să „finalizeze" practic aspectele de hormonodependență constatate. Rezultatele sînt însă discordante, evidențiind problemele particulare încă neclarificate ale fenomenului de hormonodependență. Astfel, administrarea de estrogeni poate activa evoluția unor melanoame (Sadoff și col., 1973), în timp ce în alte cazuri s-au observat răspunsuri terapeutice favorabile după administrarea de estrogeni (Fisher și col., 1978).
- În concluzie, nu toate tumorile la care se găsesc receptori hormonali pot fi considerate realmente hormonodependente, atît timp cît nu

există o opinie clară privind valoarea tratamentelor hormonale și proporția cazurilor influențate de aceste tratamente, în cadrul unei localizări anumite a cancerului.

Vom exemplifica cele menționate prin datele de biologie hormonală ale melanoamelor, cancerului ovarian și sarcoamelor.

5.5.1. Hormonosensibilitatea melanomului

Influențele mediului hormonal asupra melanomului sînt scoase în evidență de date epidemiologice, experimentale și biochimice (prezența receptorilor de estrogeni). Aceste fapte, care sugerează în esență un efect nefavorabil al estrogenilor asupra incidenței și evoluției melanomului, nu sînt însă deplin convergente spre această constatare și în primul rînd, datele experimentale sînt echivoce. O trecere critică în revistă a literaturii privind această problemă va scoate în relief complexitatea relației hormoni-cancer, care nici în melanom nu se poate rezuma la un singur hormon, ci presupune modificări corelate ale hipofizei — ovarului și suprarenalei*.

Faptele clinice-epidemiologice care susțin relația dintre comportamentul biologic al melanomului și statusul hormonal, sînt următoarele: (1) prognosticul mai favorabil la femei decît la bărbați (End Results in Cancer, 1972); (2) raritatea melanomului la copii (Skov-Jensen și col., 1966); (3) supraviețuirea mai bună a bolnavelor în premenopauză (Shaw și col., 1978) (4) prognostic mai bun la femeile multipare (Hershey și col., 1977); (5) incidența crescută la femei din deceniul 3 spre deceniul 5 de viață (Booker și col., 1976); (6) accelerarea evoluției melanomului în sarcină și reducerea supraviețuirii (Shaw și col., 1978; Shiu și col., 1976).

Datele experimentale sînt contradictorii, fără a putea evidenția specificitatea vreunei anumite influențe hormonale. Un studiu a dovedit că administrarea de estrogeni induce dezvoltarea tumorilor pigmentate ale pielii și stimulează creșterea melanoamelor transplantate la hamsteri (Lipkin, 1970). Pe de altă parte, studii *in vitro* efectuate asupra melanoamelor spontane la hamsterul auriu au arătat posibilitatea inhibiției acestora atît prin androgeni, cît și prin estrogeni (Walker și col., 1978, 1979). În studiul făcut de Proctor și col., 1976, ooforectomia a stimulat evoluția melanoamelor la șoareci, în timp ce sarcina nu a avut efecte asupra tumorii. Studiul lui Lopez și col., 1978 nu a putut confirma observația anterioară privind efectul ooforectomiei, dar a demonstrat inhibiția creșterii tumorale prin administrarea de antiestrogeni la șoarecii purtători de melanoame.

Determinarea receptorilor de estrogeni în melanoamele umane au arătat prezența acestora în 30—50% din cazuri (Fisher și col., 1976), această constatare fiind confirmată și în studiile făcute în culturi de melanom uman (Walker și col., 1979) și la melanomul transplantat la hamster-femele (Snyder și Das Gupta, 1977). Aceste constatări au făcut

---

* Meyskens și col. (1981) a pus în evidență prezența de receptori pentru LH în celulele de melanom uman, precum și posibilitatea influențării clinice a evoluției melanomului prin tratament cu LH (respectiv Pergonal).

să se inițieze trialuri privind valoarea tratamentelor cu antiestrogeni în stadiul IV al melanomului. Studiul lui Nesbit și col., 1979 a confirmat supoziția conform căreia antiestrogenii sînt utili în melanoamele avansate, dar Karakousis și col., (1980) nu a putut corela răspunsul la tamoxifen cu prezența sau absența receptorilor de estrogeni sau progesteron în tumoare.

În final, se va arăta că studiul lui McCarty și col., (1980) neagă considerarea proteinelor care leagă estrogenii ca receptori reali atunci cînd este vorba de melanom. Ei constată posibilitatea unei false pozitivări a analizei RE prin legarea estradiolului radioactiv de tirozinază, enzimă care se găsește în cantitate mare în melanoame și care convertește tirozina în melanină. Acest lucru este susținut și de faptul că niciodată nu s-au constatat RE în melanoamele acrome în care lipsește tirozinaza.

5.2.2.
Receptorii de hormoni în cancerele ovariene

Ovarul uman normal *nu conține receptori* pentru hormonii sexuali (Golomb și Thomsen, 1975; Leung și col., 1975; Holt și col., 1979). Taylor și Brush (1973) nu au putut evidenția RE nici în cancerul ovarian.

Totuși, unele date epidemiologice și mai ales trialul terapeutic al lui Tobias și Griffith (1976) au evidențiat net răspunsul favorabil al unor tumori ovariene avansate la tratamentul cu progestative, sugerînd hormonodependența tumorilor ovariene maligne umane. De fapt, cercetările ultimilor 3—4 ani au dus la identificarea de receptori de estrogeni, receptori de progesteron și mai ales receptori de androgeni și glucocorticoizi în peste jumătate din tumorile ovariene benigne și maligne (Friberg și col., 1978; Friedman și col., 1978, 1979; Holt și col., 1979; Von Maillot și col., 1979). Redăm în tabelul 5.I, frecvența receptorilor de hormoni steroizi după Galli și col. (1961):

TABELUL 5.I

Frecvența prezenței receptorilor de hormoni steroizi în ovarul normal și tumoral

Țesutul ovarian luat în studiu*	RE (%)	RPg (%)	RA (%)	RG (%)
Ovar normal	46	54	85	92
Tumoare ovariană benignă	40	20	100	50
Cancer ovarian	67	50	72	88

x) Tehnica DDC („dextran coated charcoal") pentru determinarea receptorilor.
RE — receptori de estrogeni; RP — receptori de progesteron;
RA — receptori de androgeni; RG – receptori de glucocorticoizi

Este singurul studiu care a pus în evidență receptori de hormoni steroizi și în țesutul normal ovarian, iar autorii propun continuarea investigării prezenței concomitente a RE și RP în cancerele ovariene, acest aspect urmînd să fie analizat ca un criteriu de selecționare a cazurilor care vor beneficia de tratament progestativ.

Scanned with OKEN Scanner

Mai mult, în ultimii ani au fost identificaţi şi receptori de gonadotrofine în unele tumori ovariene (Davy şi col., 1977, cit. de Rajaniemi şi col., 1981), ceea ce constituie un argument pentru susţinerea existenţei unui control hormonal al acestor tumori, avînd în vedere că prezenţa acestor receptori de hormoni proteici este o caracteristică a ţesutului ovarian normal care secretă steroizi (Rajaniemi şi col., 1981).

5.5.3. Receptori de hormoni steroizi în sarcoame

Pentru a ilustra amploarea cercetării pentru determinarea prezenţei receptorilor de hormoni, menţionăm că recent, la Institutul Naţional de Cancer, Bethesda, SUA, au fost determinaţi receptori de hormoni steroizi la bolnavii cu sarcoame de părţi moi sau sarcoame osoase. S-a constatat prezenţa de receptori cel puţin pentru un hormon steroid în 80% din sarcoamele osteogenice şi 86% din sarcoamele de ţesuturi moi (Brower şi col., 1981). Semnificaţia acestei descoperiri este dublă şi poate servi ca încheiere a capitolului de hormonodependenţă şi receptori hormonali în tumori:

— hormonodependenţa poate fi constatată în cele mai neaşteptate cazuri; în orice caz, din ce în ce mai frecvente localizări ale cancerului, testate prin determinări de receptori hormonali, se înscriu pe lista tumorilor endocrino-sensibile;

— hormonosensibilitatea este o premisă pentru testarea eficienţei unor tratamente hormonale în tumori la care, pînă de curînd, tratamentul hormonal nu a fost niciodată luat în considerare, cum sînt de exemplu sarcoamele.

Bibliografie

ANTONY G. J., VAN WYK J. J., FRENCH F. S., et al. (1969) — Influence of pituitary stalk section on growth hormone, insulin and TSH secretion in women with metastatic breast cancer. *J. clin. Endocrinol. Metab.*, *29*, 1238—1250.

ARMSTRONG B., STEVENS N., DOLL R. (1974) — Retrospective study of the association between use of rauwolfia and breast cancer in English women. *Lancet*, *2*, 672—675.

BALME H. W. (1954) — Metastatic carcinoma of the thyroid succesfully treated with thyroxine. *Lancet*, *1*, 812—813.

BAULIEU E. E. (1975) — Récepteurs des stéroïdes et „réceptivité" hormonale. Nouvelles approches pharmacologiques et thérapeutiques. *Triangle*, *14*, 47—55.

BAULIEU E. E., ALBERGA A., RAYNAUD-JAMMET et al. (1972) — New look at the very early steps of oestrogen action on uterus. *Nature (New Biol.)*, *236*, 236.

BREATSON G. T. (1896) — On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Sugestion for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet*, *2*, 104.

BELLOIU D. D. (1974) — Reglarea neurocibernetică. Sistemul endocrin. În Teodorescu-Exarcu I. (ed.), *Patologie biochimică*, Bucureşti, Editura Medicală, pp. 1342—1437.

BERARIU T., CIURDARIU ARIANA (1982) — Chimioterapia cancerului renal. În: Chiricuţă I., ed., *Chimioterapia cancerului*, ediţie revăzută.

TANNOCK F. I., HILL P. R. (sub redacția) — The basic science of oncology — Pergamon Press, 1987 — Cap. 13 Hormonii și cancerul, de D. J. Sutherland.
TAYLOR R. W., BRUSH M. G. (1973) — The use of estradiol uptake and binding-site studies in endometrial and ovarian carcinoma. *Postgrad. Med. J.*, *49*, 77.
TERENIUS L. (1971) — Anti-oestrogens and breast cancer. *Europ. J. Cancer*, *7*, 57.
THOMSON A. J., COOK M. G., GILL P. G. (1981) — Immunofluorescent detection of hormone-receptors in cutaneous melanocytic tumours. *Br. J. Cancer*, *43*, 646—647.
TOBIAS J. S., GRIFITHS C. T. (1976) — Management of ovarian carcinoma. Current concepts and future prospects. *N. Engl. J. Med.*, *294*, 877—882.
Von MAILLOT K. V., HERMANEK P., GEUTSCH H. H. (1979) — Steroid receptors in tumours of tissues generally considered to be hormone-independent. *J. Cancer Res. Clin. Oncol. 93*, 77—84.
WALKER M. J., CHAUDHURI P. K., BEATTIE C. W. et al. (1978) — Neuroendocrine and endocrine correlates to hamster melanoma growth in vitro. *Surg. Forum*, *29*, 151—152.
WALKER M. J., CHAUDHURI P. K., BEATTIE C. W. (1979) — Endocrine correlates of human malignant melanoma. *J. Surg. Res.*, *26*, 214—219.
WARD H. W. C. (1973) — Anti-oestrogen therapy for breast cancer: A trial of tamoxifen at two dose levels. *Br. med. J.*, *I*, 13—14.
WARD H. W. C. (1977) — Combined anti-prolactin and anti-oestrogen therapy for breast carcinomas. *Clin. Oncol.*, *3*, 1—5.
WATSON J., ANDERSON F. B., ALAM M. et al. (1975) — Plasma hormones and pituitary luteinizing hormone in the rat during the early stages of pregnancy and after post-coital treatment with tamoxifen. *J. Endocrinol*, *65*, 7—17.
WATSON J., HOWSON J. W. H. (1977) — Inhibition by tamoxifen of the stimulatory action of FSH on estradiol-17-beta synthesis by rat ovaries in vitro. *J. Reprod. Fertil.*, *49*, 375—380.
WELSCH C. W. (1972) — Effect of brain lesions on mammary tumorigenesis. In Dac. T. L., ed., *Estrogen target tissues and neoplasia*. Chicago, Univ. Chicago Press, pp. 317—331.
WELSCH C. W. (1975) — The role of the neuroendocrine system in murine mammary tumorigenesis. In Mizuno D. et al., eds., *Host defense against cancer and its potentiation*, Baltimore, Univ. Park Press, pp. 281—301.
WELSCH C. W., MEITES J. (1978) — Prolactin and mammary carcinogenesis. In Sharma R. P., Criss W. E., eds., *Endocrine Control in Neoplasia*, New York, Raven Press, pp. 71—92.
WHEELER-FELDHOFF P. A., WIELE R. D., FUCHS A. et al. (1981) — Structural heterogeneity of estrogen receptors (ER) from human breast cancer. *Proc. AACR/ASCO*, *22*, 5.
WHITE A. C., LEVY A. J., SOULE H. D. et al. (1981) — Site-specific invasion of hormone-responsive tissues by an estrogen-dependent human mammary carcinoma xenograft. *Proc. AACR/ASCO*, *22*, 22.
WILLIAMS D., GORSKI J. (1972) — Kinetic and equilibrium analysis of estradiol in uterus: a model of binding site distribution in uterine cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *69*, 3464—3468.
WILSON R. G., BUCHAN R., ROBERTS M. et al. (1974) — Plasma prolactin and breast cancer. *Cancer*, *33*, 1325—1327.
WITTORSCH R. J. (1977) — Immunohistochemical demonstration of prolactin binding in some sex accessory organs of the male rat. *Endocrinology*, *100*, 281.

Scanned with OKEN Scanner

6.

Asocieri terapeutice: modalităţi, indicaţii, rezultate. Superioritatea tratamentului complex

I. CHIRICUȚĂ; N. GHILEZAN

6.1. **Cooperarea locală** — 320

6.1.1. Asociera radiochirurgicală — 320

6.1.2. Asocierea radioterapie-chimioterapie — 329

6.1.3. Asocierea chirurgie-chimioterapie — 331

6.2. **Cooperare spațială** — 337

6.3. **Terapia adjuvantă** — 338

6.4. **Concluzii** — 344

Perfecționarea tehnicilor chirurgicale, lărgirea indicațiilor aplicării radiațiilor de mare energie și descoperirea de noi și active substanțe citostatice au ameliorat considerabil prognosticul în cele mai multe localizări ale bolii canceroase.

Cităm ca exemplu tumoarea Wilms (nefroblastomul), unde rata supravieţuitorilor s-a îmbunătăţit spectacular, cînd de la tratamentul exclusiv chirurgical (nefrectomia) s-a trecut la tratamentul complex radio-chimio-chirurgical. (tabelul 6.I.).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 6.I (Guthrie, 1978)

Tratamentul nefroblastomului. Stadiul I	Supraviețuiri la 5 ani %
Fără tratament	0
Chirurgie (nefrectomie) (Chir.)	20
Chirurgie + Radioterapie (Chir. + RT) (iradierea patului renal).	50
Chirurgie + Radioterapie + Chimioterapie (Chir + RT + CT) . .	80

Figura 6.1. consemnează grafic succesul terapeutic înregistrat în tumoarea Wilms (D'Angio ș.a., 1980).

Alte localizări care beneficiază evident de tratamentul complex sînt: corioepiteliomul, cancerul de col uterin, cancerul de corp uterin, cancerul de ovar și alte localizări, care vor fi analizate în acest capitol.

Aplicarea izolată a chirurgiei, radioterapiei sau chimioterapiei este grevată de o anumită proporție de eșecuri, dependente atît de volumul și extinderea leziunii, cît și de natura tumorii (melanom, sarcom, epiteliom etc.). Eșecurile sînt relativ specifice fiecărui tip de tratament și reflectă carențele inerente diferitelor metode terapeutice față de complexitatea și variatele particularități biologice ale evoluției tumorale.

În cancerele care metastazează ușor chiar din stadiile incipiente (de exemplu: melanomul, tumoarea Ewing, sarcoamele osoase sau ale părților moi etc.), rezultatele tratamentului exclusiv chirurgical sînt puțin încurajatoare. Chiar în cancerele considerate „chirurgicale“ (de exemplu: cancerul de sîn, de col uterin, rectal etc.), eșecurile chirurgiei sînt recidivele locale, în zona operată, evoluția bolii în limfaticele regionale sau metastaze la distanță (vezi tabelul 6.IV). Iradierea este capabilă să controleze evoluția tumorii primare și adenopatiilor regionale dacă acestea au volum limitat, dar este ineficace în leziunile voluminoase. Atît radioterapia, cît și chirurgia sînt tratamente cu acțiune loco-regională, care nu pot influența metastazele la distanță, de multe ori prezente deja în momentul diagnosticului.

Eficacitatea chimioterapiei, tratament cu acțiune generală, este și ea limitată de mărimea masei tumorale și biologia (natura) tumorii și eșecurile ei sînt frecvente în leziunile voluminoase. Imunoterapia nu și-a conturat încă precis limitele.

În concluzie, tratamentul complex al bolii canceroase este diferit în

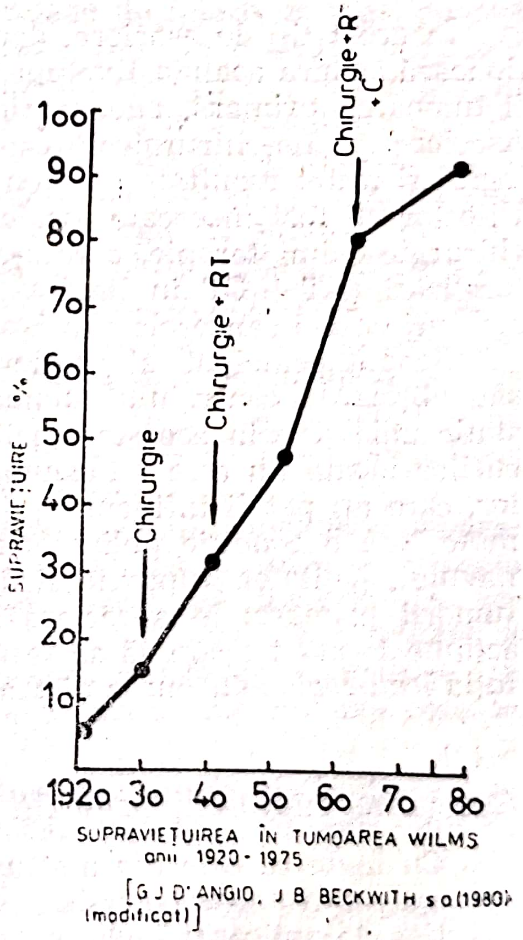


Fig. 6,1.

funcție de tipul histologic (biologic), localizarea și volumul tumorii maligne, ca și de faptul dacă tumoarea este surprinsă într-o fază localizată sau extinsă deja în rețeaua limfatică satelită sau dacă a metastazat la distanță (mono- sau plurifocal).

Se poate vorbi deci de o tactică și strategie terapeutică diferențiate de la caz la caz.

În funcție de volumul asupra căruia acționează și scopul urmărit, asocierile metodelor terapeutice în cancer pot fi de cooperare locală sau spațială și tratamente adjuvante. (tabelul 6.II).

TABELUL 6.II

Asocieri terapeutice

A. *Cooperarea locală :* asupra aceluiași volum tumoral :
  1. Chirurgie + Radioterapie (Chir + RT) ;
  2. Radioterapie + Chimioterapie (RT + CT) ;
  3. Chirurgie + Chimioterapie (Chir. + CT) ;
  4. Asocieri complexe (Chir. + RT + CT).

B. *Cooperarea spațială :* asupra unor volume „țintă" diferite.

C. *Tratamente adjuvante :* după tratament inițial radical : pentru tratarea și prevenirea metastazelor oculte.

6.1. Cooperare locală

În acest tip de asociere, două sau mai multe metode terapeutice acționează asupra aceluiași volum lezional (Rubin și colab., 1980) care poate fi tumoarea primară, adenopatie regională sau chiar o metastază unică. Asocierea radio-chirurgicală este modelul clasic, prima în ordine cronologică și a dat rezultate excelente în multe localizări, (vezi tabelul 6.III). Ulterior au fost încercate asocieri între radioterapie și chimioterapie sau chirurgie-chimioterapie, care s-au dovedit cu eficiență crescută în unele localizări (RT + CT în limfoame maligne; Chir. + CT în cancerele vezicii urinare și cancerele ovariene).

Scopul principal al asocierilor de cooperare locală este vindecarea sau obținerea controlului tumoral loco-regional sau al focarului metastatic unic și prin aceasta ameliorarea supraviețuirilor. Diminuarea eșecurilor locale nu este totdeauna suficientă, datorită apariției metastazelor, care nu pot fi influențate de tratamentele locale. Controlul local rămîne însă o condiție obligatorie pentru ameliorarea prognosticului bolnavului, calitatea supraviețuirii lui fiind mult influențată de prezența tumorii primare; în aprecierea eficacității unei asocieri terapeutice cu acțiune locală trebuie să se facă diferențierea dintre eșecurile prin evoluția loco-regională sau la distanță a bolii.

6.1.1. Asocierea radio-chirurgicală

Cu toate că este cea mai utilizată asociere terapeutică în boala canceroasă, în literatură persistă unele controverse asupra modalităților ei practice de aplicare: iradiere pre- sau postoperatorie, dozele administrate, intervalul optim dintre iradierea pre- sau postoperatorie și interven-

Scanned with OKEN Scanner

ție, lărgirea actului chirurgical sau chiar indicația propriu-zisă a acestui tratament asociat (Chiricuță—Ghilezan, 1972).

Asocierea chirurgiei cu radioterapia se bazează pe cauzele diferite ale eșecurilor: recidivele locale după chirurgie se datoresc imposibilității de a îndepărta toate extensiile microscopice ale tumorii, iar cele după iradiere sînt cu atît mai frecvente, cu cît volumul tumoral este mai mare. Eficacitatea iradierii este dependentă de *concentrația locală de oxigen*, iar în tumorile voluminoase, proporția de celule în hipoxie este mai mare, fapt care explică fenomenul de radiorezistență. Capacitatea de proliferare a celulelor tumorale variază cu distanța lor față de capilare: ea este maximă în imediata lor vecinătate și scade pînă la zero în zonele necrotice. Iradierea este foarte eficace asupra celulelor bine oxigenate, care sînt mai numeroase spre periferia tumorii sau în zonele de extensie microscopică și are un efect limitat asupra celulelor hipoxice din vecinătatea zonelor necrotice. În urma distrugerii celulelor oxigenate, celulele hipoxice vor fi recrutate în compartimentul proliferativ al tumorii și vor iniția regenerarea tumorală sau recidiva locală. În acest fel, prin acțiunea chirurgiei asupra tumorii și a iradierii asupra extensiilor periferice ale acesteia, cele două metode de tratament sînt complementare și creează condiții optime pentru obținerea controlului tumoral local.

Motivarea asocierii radio-chirurgicale este susținută și de alte caracteristici ale cineticii tumorale, cum este *ritmul de creștere*. Creșterea tumorală se face în salturi urmate de perioade de relativ repaus: plecînd de la prima celulă malignă, tumoarea crește pînă la o anumită dimensiune, la care se va menține pentru un timp mai mult sau mai puțin îndelungat. În continuare, în urma unor cauze încă necunoscute, care modifică rezistența organismului, volumul tumorii începe să crească, această perioadă de creștere rapidă fiind numită de Denoix (1968) „puseu evolutiv" (PEV). Cel mai important caracter histologic al puseului evolutiv este edemul, care în faza cea mai intensă a evoluției poate îmbrăca aspectul unei inflamații acute tipice. Edemul, chiar minim, este un factor nefavorabil pentru evoluția ulterioară a tumorii, deoarece deschide spațiile limfatice și sangvine, favorizînd difuziunea celulelor neoplazice. Puseul evolutiv corespunde unui dezechilibru al raportului tumoare-gazdă în favoarea tumorii, printr-o transformare calitativă a tumorii, care trece de la dependență la independență (Denoix, 1968).

Chirurgia este contraindicată în prezența puseului evolutiv, deoarece agravează dezechilibrul tumoare-gazdă și prin intervenție favorizează diseminarea celulelor neoplazice în circulația generală. Radioterapia acționează foarte eficace în aceste leziuni, care sînt bine vascularizate și ulterior, prin instalarea proceselor de scleroză și fibroză, contribuie la declanșarea reacției stromei, ce va forma o barieră conjunctivă care se opune extinderii procesului tumoral.

Radioterapia poate fi combinată cu chirurgia sub forma iradierii pre- sau postoperatorii, și mai rar prin încadrarea chirurgiei cu două serii de iradieri sau metoda „sandwich" (tabelul 6.III.).

Principalele avantaje ale *iradierii preoperatorii* sînt micșorarea volumului tumoral, ceea ce facilitează actul chirurgical, și diminuarea viabilității celulelor tumorale cu reducerea metastazării.

TABELUL 6.III

Asocierea radio-chirurgicală

Metode complementare:
— Chir.: Îndepărtează leziunile voluminoase, radiorezistente.
— RT: Eficientă în extensia microscopică peritumorală difuză.
Iradiere preoperatorie:
— Indicații: — tumori la limita operabilității (iradierea pentru reconvertire);
— factori clinici de gravitate (puseu evolutiv, ritm rapid de creștere etc.);
— Avantaje: — reducerea volumului tumoral;
— diminuarea viabilității celulelor tumorale;
— Doza optimă: 40—50 Gy în 4—6 săptămîni. Dozele mari și concentrate (în cîteva zile) au eficacitate redusă.
Iradiere postoperatorie:
— Indicații: — malignitate histologică mare (grading G_2—G_3);
— volum tumoral inițial important;
— invazie ganglionară masivă;
— invazie vasculară;
— extindere limfatică perineurală;
— leziuni reziduale.
— Avantaje: — permite stadializarea reală;
— delimitarea volumului iradiat conform constatărilor intraoperatorii;
— evitarea unor iradieri inutile.
— Doză optimă: 40 Gy/4 săptămînal — 50 Gy/6 săptămînal.

Argumentele împotriva iradierii preoperatorii sînt temporizarea intervenției, dificultatea chirurgiei pe un teren iradiat și creșterea complicațiilor postoperatorii, dar toate acestea pot fi evitate sau reduse la minimum dacă se respectă anumite condiții de iradiere.

Iradierea cu 40 Gy în 4 săptămîni sau 50 Gy/6 săptămîni (deci cu doze mari) nu aduce prejudicii actului chirurgical (Fletcher, 1980; Miller, 1980; Skinner, 1980). Dozele acestea sînt suficiente pentru controlul bolii subclinice, așa cum s-a demonstrat clinic sau experimental și sînt de preferat dozelor mari administrate în timp scurt (2—7 zile). Amintim ca o încercare nereușită iradierea preoperatorie cu doze mari în timp scurt. A fost recomandată de Nakayama (1963), care a obținut 44% supraviețuitori la 3 ani în cancerul esofagian administrînd 20 Gy în 4 zile și intervenție imediată față de 21% prin chirurgie singură. Aceste rezultate au stîrnit mult entuziasm și metoda a fost utilizată și la alte localizări. Studiile ulterioare nu le-au mai confirmat și aceste doze mari de radiații aplicate în timp scurt au dat rezultate ceva mai bune decît chirurgia singură, recidivele locale fiind doar cu puțin diminuate.

Explicația este de natură radiobiologică și anume, dozele masive administrate în timp scurt sînt mai puțin eficace asupra celulelor hipoxice; acestea nu beneficiază de procesul de reoxigenare care are loc în timpul iradierii fracționate și care este cu atît mai intens, cu cît iradierea este mai etalată în timp.

Tendința actuală este de a indica iradierea preoperatorie cu doze mari și cu radiații de mare energie în leziuni avansate sau moderate ca volum sau în tumori mici, dar în puseu evolutiv. Intervenția chirurgicală se face după 4—6 săptămîni. Aplicarea iradierii preoperatorii în aceste condiții de etalare a ameliorat prognosticul local în unele locali-

zări cum sînt tumorile de sinus piriform (hipofaringe), ale vezicii urinare, metastaze ganglionare cervicale, cancer de col uterin, tumori rectale etc. (tabelele 6.IV şi 6.V).

Un dezavantaj al iradierii preoperatorii conform metodei expusă anterior, este că leziunea poate fi atît de mult modificată de radiaţii, încît anatomo-patologul nu mai poate aprecia corect extinderea tumorii în aria ganglionară şi nici gradingul histologic, factor care decide deseori prognosticul.

TABELUL 6.IV

Corelarea dozei cu incidenţa recidivelor locale

Localizare	Chirurgie singură	Iradiere	
		Preoperatorie	Postoperatorie*
Adenopatii cervicale (Withers — 1980)	28,7%	20 Gy/4 zile: 17,6%	—
	25,6%	—	50 Gy:7,6%
$N_2 — N_3$ (Byers 1979)	32,4%	—	50 Gy:17%
Sinus piriform (hipofaringe) (Byers 1979)]	30,0%	—	50 Gy:14%
Cancer mamar (Fletcher 1976) — ggl. supraclaviculari	30,0%	—	50 Gy:1,5%
— ggl. mamari interni (localizare internă, axila pozitivă	9%	—	50 Gy: 0%
— perete toracic (T. primară 4 cm, axila pozitivă)	35—40%	—	50 Gy:10%
Cancer rectal (Withers 1980)	40%	20 Gy/4 zile: 29% — 50 Gy: 0% (în 5 săptămîni	50 Gy: $B_2 — B_3$: 0% $C_2 — C_3$: 8%
Cancer col uterin — stadiul II	50% (UICC-Anual Reports, 1964).	Iradiere pre- şi postoperatorie: 10% St I şi 25% St II (Chiricuţă, I ş.a., 1982) (Dragon V., Trestioreanu Alex., 1969).	
Vezica urinară	T_2;37—50% T_3;60—80% (Skiner 1980)	17 Gy: 42% (în 3 zile) 17 Gy: 78% (în 3 zile) (Ghilezan ş.a. —1981	— 40—50 Gy: 60—65% (Miller, 1980)
Sarcoame părţi moi. (Lindberg 1981), Abbatouci ş.a., 1981).	foarte recidivante şi metastazante post-operator	— 13 Gy/3 zile completat cu	50—Gy: 22,3% 60—70 Gy: 9,5%

x) Iradierea postoperatorie este totdeauna etalată în 4—6 săptămîni (10 Gy/săptămînă).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 6.V

Rezultate terapeutice prin asociere chirurgicală

Localizare	Tratament asociat (Chir.+RT)	Supravieţuire la 5 ani
Laringe supraglotic (Byers 1979)	50 Gy preoperator	$N_0 - N_1$: 70% $N_2 - N_3$: 50%
Hipofaringe (Byers 1979)	50 Gy preoperator	$N_0 - N_1$: 50% $N_2 - N_3$: 30%
Vezica urinară T_3 (Miller, 1980)	50 Gy + cistectomie totală	53%
Sarcoame de părţi moi.	50 Gy postoperator (Lindberg, RD, ş.a. 1981)	61%
	13 Gy preoperator 60—70 Gy postoperator. (Abbatouci ş.a., 1981).	71%
Col uterin	—	St. I = 80% St. II = 60%; (Pilleron — 1970) St. I=89,3%; St. II = 75,3%; (Dragon, Trestioreanu 1969). St. I = 89,8%; St. II = 74; (Chiricuţă, ş.a., 1982).

x) Pentru rezultatele tratamentului chirurgical singur (vezi tabelul 6. IV)

Iradierea preoperatorie în doze mari şi-a dovedit superioritatea în cîteva localizări; cea mai eficientă este în cancerul colului uterin (stadii operabile);

Cu titlu informativ, amintim cercetările clinice ale lui Mohiudin M., ş.a. (1979, 1981) asupra iradierii preoperatorii în cancerul rectal. Autorul recomandă iradierea preoperatorie cu o doză unică de 5 Gy (500 rad.) şi susţine că iradierea în aceste condiţii (cu o doză mică) ar diminua numărul de celule tumorale mobilizate din tumoare în timpul manevrelor chirurgicale, fapt care ar explica reducerea metastazelor (hepatice, cerebrale etc.).

Cum această doză mică nu modifică structura histologică a tumorii, se stabileşte stadiul bolii pe piesa operatorie extirpată. Dacă tumoarea a fost în stadiul A sau B (clasificaţia Dukes modificată de Astler şi Coller) autorul nu mai iradiază postoperator;

Dacă tumoarea a fost găsită în stadiul B_2, C_1, C_2, se administrează postoperator încă 45 Gy în 4 săptămîni.

Autorul prezintă 36 de bolnavi urmăriţi între 6 şi 36 de luni, cu rezultate provizorii încurajatoare.

Ne întrebăm dacă rezultatele bune în stadiile B_2, C_1, C_2 nu sînt date tocmai de doza masivă de radiaţii (45 Gy) administrată postoperator.

În stadiile incipiente (A şi B_1) şi fără iradiere se obţin rezultate bune chiar numai cu exereza chirurgicală.

Pare să fie însă un fapt stabilit că în cancerul rectal iradierea preoperatorie în doze de 20—25 Gy în 4—5 săptămîni ameliorează cu mult rezultatele în comparaţie cu tratamentul exclusiv chirurgical (tabelul 6.VI).

Scanned with OKEN Scanner

TABEL 6.VI

Îmbunătățirea rezultatelor cu iradierea preoperatorie în cancerul rectal (Mohiudin, 1979, 1981)

Autorul	Tratament RT	Caracteristici ale bolnavilor	Supraviețuiri la 5 ani %
Stearns, ș.a. (1959)	2000 rad. + chir. chirurgie singură	stadii C	37% 27%
Higgins, ș.a. (1975)	2000 rad. + chir. chirurgie singură	cancer rectal jos situat	41% 25%
Kligerman (1975)	4500 rad. + chir. chirurgie singură	toate stadiile	41% 25%
Stevens, ș.a. (1976)	5—6000 rad. + chir. chirurgie singură	toate stadiile	53% 38%
Dwight, ș.a. (1972)	2000 rad. + chir. chirurgie singură	cancer rectal jos situat	40% 28%

Mohiudin nu menționează numărul de cazuri ale autorilor citați. În cancerul rectal iradierea preoperatorie cu 2000—4000 rad. (20—40 Gy) îmbunătățește substanțial rezultatele, fapt verificat de mai mulți autori.

Influența iradierii preoperatorii asupra diminuării metastazelor nu este elucidată și deși există unele date experimentale și clinice în favoarea ei, rămîne în continuare (Merino, Fletcher, 1977; Smith și col., 1968), o problemă de studiu.

Iradierea postoperatorie are avantajul stabilirii intraoperatorii a extensiei tumorale reale și prin aceasta individualizarea factorilor de risc cu evitarea unor iradieri inutile, în special în cazul localizărilor în care stadializarea clinică este insuficientă, cum sînt tumorile rectului, cerebrale, ovariene sau pulmonare. În același timp, explorarea chirurgicală permite — datorită marcajului cu clipsuri metalice — adaptarea cîmpurilor de iradiere la extinderea tumorii și concentrarea dozelor în zonele critice. Iradierea postoperatorie urmărește completarea actului chirurgical prin distrugerea celulelor diseminate în plagă în timpul intervenției sau a țesutului tumoral restant la limita de rezecție sau în zone inaccesibile chirurgiei. Dozele corespund ca mărime și etalare cu cele administrate preoperator și în acest caz rezultatele sînt identice în ceea ce privește controlul local și supraviețuirea bolnavilor (tabelele 6.IV și 6.V).

Iradierea postoperatorie este indicată în funcție de constatările intraoperatorii. Argumentele autorilor pentru această asociere sînt diminuarea viabilității celulelor tumorale restante și protecția actului operator prin diminuarea recidivelor și lipsa modificărilor histologice, ceea ce permite o stadializare corectă. Foarte importantă este posibilitatea aprecierii gradingului histologic de malignitate, pe țesuturi nemodificate de iradiere, știut fiind că la stadii clinice egale (de exemplu St. II) cazurile cu grading histologic crescut (3 sau 4) au prognostic infaust. Prognosticul este în acest caz mult mai grav decît la un bolnav cu cancer în stadiul III clinic, dar cu grading histologic redus (I) (de exemplu în can-

Scanned with OKEN Scanner

cerul ovarian). În condițiile roentgenterapiei convenționale cu 200 KV, se folosește cu succes iradierea pre- și postoperatorie în „sandwich“, în special în cancerul de sîn. În condițiile acestui tip de radiații, din cauza reacțiilor cutanate, nu este posibil să se administreze o doză suficient de mare în profunzime, echivalentă cu 40 Gy, în 4 săptămîni, așa cum se poate face cu radiațiile de mare energie. După intervenție, doza tumorală este completată printr-o a doua serie de iradieri, pînă la nivelul celei care, cu radiații de mare energie poate fi administrată fie numai preoperator, fie numai postoperator într-o singură serie.

Iradierea „sandwich“, utilă pentru 200 KV, nu este recomandată pentru radiațiile de mare energie. Divizarea tratamentului (dozei totale) în mai multe serii de iradiere, sau iradierea „split — course“, favorizează repopularea tumorală și rezultatele sînt inferioare iradierii făcute continuu, într-o singură serie fără întrerupere, administrată pre- sau postoperator.

Complicațiile asocierii radio-chirurgicale sînt dependente de doza de radiații administrată și agresivitatea actului operator: *respectînd limita de 40 Gy/4 săptămîni sau 50 Gy/6 săptămîni și o extirpare corectă,* ele vor fi minime și nu vor depăși riscurile fiecărei metode în parte (Fletcher, 1980; Byers, 1979).

În acest capitol s-a amintit numai de asocierea dintre chirurgie și radioterapia cu energii înalte.

Nu s-a discutat asocierea chirurgiei cu alte forme de radiații (aparat Chaoul, curieterapie, radioizotopi etc.), asociere care poate fi fructuoasă în unele localizări. De exemplu: curieterapia asociată cu chirurgia a dat rezultate excelente în cancerele buzei, limbii și colului uterin. Tratamentul cu radioizotopi completează fericit exereza chirurgicală în cancerele tiroidei iodocaptante, devenind chiar tratamentul de elecție al metastazelor multiple.

Pentru a ilustra avantajele ce le oferă uneori radioizotopii, citām studiile lui Decker (citate de Piver, 1978) făcute asupra cancerului ovarian. Pe un lot de 25 de bolnave la care s-a spart intraoperator chistadenocarcinomul ovarian (Stadiul Ia) și unde s-a introdus imediat în cavitatea peritoneală Aur coloidal radioactiv, supraviețuirea a fost la 5 ani de 80%; pe un lot comparativ de 22 de bolnave tot Stadiul Ia, la care s-a rupt chistul, dar nu s-a mai făcut nici un alt tratament de completare a chirurgiei, supraviețuirea a fost de numai 43%.

Este evident că radioizotopul a distrus celulele însămînțate peritoneal prin revărsarea în cavitatea abdominală a lichidului intrachistic, încărcat cu celule canceroase. Deoarece aurul coloidal radioactiv (198 Au) este urmat de alte dezavantaje (iradieri inegale ale anselor intestinale) a fost înlocuit cu fosforul radioactiv (32 P) mult mai puțin nociv pentru intestine (Hester și White, 1969; citat de Piver). Aurul coloidal emite 90% raze gama și numai 10% radiații beta, pe cînd fosforul radioactiv emite numai radiații beta.

În încheierea acestui prim capitol (asocierea chirurgie-radioterapie) este necesar să semnalăm disputa care are loc în prezent: chirurgia trebuie să rămînă în continuare tot atît de „radicală“, așa cum au fundamentat-o Halsted în 1894 pentru cancerul de sîn, Thoma Ionescu în 1897 și 1900 pentru cancerul colului uterin sau Miles în 1926 pentru cancerul

rectal, sau trebuie să-și reducă radicalismul, restrîngîndu-și aria teritoriului extirpat și să lase pe seama radioterapiei (de supravoltaj sau ortovoltaj) sau a altor metode de iradiere (plesicurieterapie, izotopi radioactivi etc.) să apeleze și la chimioterapie pentru a „steriliza“ micile resturi canceroase rămase în patul organului extirpat și aria limfatică satelită?

În ultimii ani se vorbește pe lîngă „chirurgia radicală“ („radical surgery“) și de o „chirurgie de reducere tumorală“ („debulking surgery“) care nu este o chirurgie radicală, ci una de reducere a celularității canceroase. Se tinde la o reducere maximală a celularității, astfel ca masele tumorale individuale restante să nu depășească 1—1 1/2 cm în diametrul maxim (chirurgie de reducere „optimală“), fapt ce va permite o chimioterapie sau iradiere eficientă.

Se poate afirma că în condițiile noi ale tratamentelor oncologice (radioterapia cu înaltele energii, chimioterapie), chirurgia oncologică radicală se află la o adevărată răscruce?

Răspunsul definitiv la această întrebare nu va putea fi dat decît la trialurile terapeutice bazate pe cazuri bine studiate și corect urmărite postoperator, trialuri care sînt încercate în prezent în numeroase mari centre oncologice din lume.

Aruncînd o privire de ansamblu asupra domeniilor principale ale chirurgiei oncologice, se constată în prezent că principiul radicalismului chirurgical (extirparea organului cancerizat, a țesutului conjunctiv înconjurător și a ariei limfatice satelite) este în continuare admis, cu mici concesii în unele localizări.

De exemplu, în *cancerul de sîn,* la Conferința pentru dezvoltarea Institutelor Naționale de Sănătate din SUA (NIH — National Institutes of Health — Consensus Development Conference) (1979), experții în chirurgia cancerului mamar au văzut de acord că pentru *bolnavele cu boală localizată, mastectomia radicală tip Halsted poate face loc mastectomiei radicale modificate* (tip Patey), adică se poate păstra un ecran muscular pretoracic după extirparea radicală a mamelei și disecția ganglionilor axilari*. Figura 6.2. arată cum în decursul anilor a scăzut în SUA numărul de mastectomii radicale tip Halsted, în timp ce numărul de mastectomii radicale modificate tip Patey a crescut apreciabil.

Radioterapia și chimioterapia asociate tratamentului chirurgical au mărit rata supraviețuirilor în cancerul mamar (vezi tabelul 6.IV și capitolul „Asocierea chirurgie-chimioterapie“).

În alte localizări în schimb, se menține principiul chirurgiei radicale.

În *cancerul gastric,* îmbunătățirea supraviețuirilor se datorează nu numai ameliorării diagnosticului precoce, ci și lărgirii exerezei chirurgicale, extirpînd pe lîngă organul cancerizat și cele 16 grupe ganglionare satelite stomacului** (Nakajima, 1981).

---

* Chirurgii care au luat parte la discuții, afirmă că termenul de „mastectomie radicală modificată“ este impropriu, denumirea corectă fiind „mastectomie totală cu disecția axilei.

** Grupele ganglionare satelite stomacului (JAPANESE RESEARCH SOCIETY FOR GASTRIC CANCER — citat de Nakajima — 1981): 1). Paracardial drept; 2). Paracardial stîng; 3). Mica curbură; 4). Marea curbură; 5). Suprapiloric; 6). Infrapiloric; 7). Coronară gastrică; 8). Artera hepatică comună; 9). Trunchi celiac; 10). Hilul splinei; 11). În lungul arterei splenice; 12). Hilul hepatic; 13). Retropancreatici; 14). Mezocolonul transvers.

Scanned with OKEN Scanner

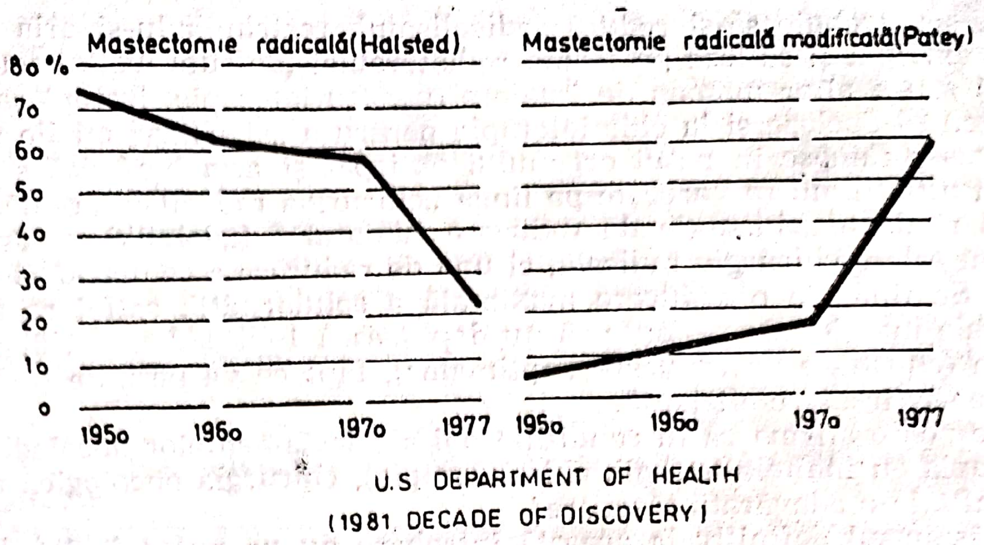


Fig. 6.2

Posibila îmbunătățire a rezultatelor prin radioterapie și chimioterapie este verificată prin trialuri clinice, asocierea nefiind concludentă pînă în prezent.

În *cancerul colic,* unde radioterapia nu poate înregistra succese din cauza interpunerii masei intestinale sensibilă la radiații, chirurgia radicală și-a păstrat integral indicațiile. Chimioterapia nu și-a dovedit încă eficacitatea.

În *cancerul rectal,* radicalitatea chirurgicală este ajutată de radioterapia preoperatorie (sau postoperatorie), asistîndu-se astfel la îmbunătățirea rezultatelor.

În cancerul tiroidian, situația este aceeași.

Chirurgia radicală integrată în tratamentul complex radio-izotopo-chirurgical îmbunătățește apreciabil rata supraviețuirilor.

În *cancerul colului uterin,* asocierea radiochirurgicală (exereza radicală cu limfadenectomia pelvisului) este net superioară tratamentului exclusiv chirurgical.

Este adevărat că în această localizare exereza chirurgicală face loc din ce în ce mai mult radioterapiei moderne, ca unic tratament. Pînă vor fi la dispoziție acceleratoare lineare și radiologi competenți în mînuirea acestora, tot chirurgia radicală asociată radioterapiei (radiumterapiei, iradierea cu raze gamma cu ajutorul bombei de cobalt) rămîne cel mai bun mijloc de tratament.

În ceea ce ne privește, în stadiul actual al cunoștințelor și posibilităților, pledăm pentru o chirurgie oncologică radicală, de teritoriu limfatic, acolo unde anatomia regiunii și biologia cancerului permit o asemenea exereză largă. Acolo unde nu se poate face altceva (situația întîlnită în cancerul ovarian stadiul III, unde boala este răspîndită de fapt la întreaga cavitate peritoneală), ne vom limita la o chirurgie de „reducere“ tumorală.

Cancerul de ovar ilustrează perfect indicațiile și posibilitățile „chirurgiei de reducere“ completată obligator cu o chimioterapie corespunză-

toare și eventual o radioterapie corect făcută (vezi capitolul asocierea chirurgie-chimioterapie). Concluziile noastre nu sînt numai concluzii de etapă și nu este exclus ca în viitor, prin perfecționarea metodelor de radioterapie și chimioterapie să asistăm la o reducere a indicațiilor „chirurgiei radicale", locul fiind preluat de „chirurgia de reducere". Este însă sigur stabilit faptul că exereza chirurgicală își ameliorează evident rezultatele în cadrul tratamentului complex oncologic (radio-chimio-chirurgical).

6.1.2.
Asocierea radioterapie—chimioterapie

Chimioterapia este în primul rînd un tratament cu acțiune generală dar în anumite condiții poate fi aplicată cu succes pentru creșterea eficacității efectelor terapeutice locale ale iradierii sau chirurgiei. Există mai multe mecanisme de acțiune ale asocierii chimioterapiei cu radioterapia (tabelul 6.VII).

TABELUL 6.VII

Asocierea radioterapie—chimioterapie

Se bazează pe:

a. Independența efectelor toxice

b. Potențarea efectului terapeutic prin:
- reducerea numărului de extrapolare și a dozei Do a curbelor de supraviețuire celulară;
- Inhibiția reparării leziunilor subletale;
- Reducerea masei tumorale contribuie indirect prin ameliorarea circulației și a reoxigenării celulare: crește radiosensibilitatea, favorizează accesul citostaticelor în tumoare;

c. RT și CT sînt complementare:
- RT: eficace în fazele ciclului celular: G_1, G_2, G_0.
- CT: eficace în faza S.
- Indicații: aplicare secvențială;
  RT inițială: tumori cu creștere lentă;
  CT inițială: tumori cu creștere rapidă.

a. *Independența efectelor toxice:* cele două metode își manifestă efectul terapeutic fără cumularea efectelor toxice, țesuturile critice fiind diferite. Pot fi astfel administrate dozele maxime de radiații sau citostatice, dar această independență se observă numai pentru cîteva citostatice (alkilanții, ciclofosfamida) și *cînd există un anumit interval între cele două tratamente.* Pentru unele citostatice, efectele toxice nu dispar practic niciodată, cum sînt leziunile cardiace induse de adriamicină sau fibrozele pulmonare după bleomicină, astfel că iradierea acestor organe poate provoca complicații grave la mult timp după suspendarea chimioterapiei. Sînt citostatice care induc leziuni nedecelabile clinic, iar iradierea după o astfel de chimioterapie este urmată de o exacerbare a simptomatologiei acute sau apariția de reacții tardive severe, la doze de radiații care altfel nu ar avea nici un efect. Acest fenomen de rapel („recall phenomenon") este frecvent întîlnit după metotrexat la mucoase,

după actinomicină D la ficat sau după metil-CCNU și 5-FU la intestin (Bleehen, 1981; Danjoux, 1979). Cumularea efectelor toxice și limita de toleranță a țesuturilor sănătoase sînt cei doi factori care condiționează succesul asocierii radioterapie — chimioterapie, prin reducerea corespunzătoare a dozelor, care pot fi administrate fără riscuri.

b. *Potențarea efectului terapeutic:* aplicarea iradierii împreună cu citostaticele poate să aibă ca rezultat un efect terapeutic superior (supraaditiv) tratamentelor izolate; este cazul actinomicinei D sau 5-fluorouracilului. Această potențare se face prin interacțiunea dintre citostatice și radiații în celule și se manifestă prin reducerea numărului de extrapolare și a dozei D_0* a curbelor de supraviețuire și prin inhibiția reparării leziunilor subletale. Radioterapia și chimioterapia sînt și ele complementare în sensul că iradierea acționează cu precădere asupra celulelor aflate în G_1, G_2, și G_0, iar efectul chimioterapiei este mai intens în faza S, în special pentru unele citostatice cum sînt alkilanții sau antimetaboliții (Tubiana, 1981).

Distrugerea celulară are ca rezultat diminuarea volumului tumoral, fapt care declanșează alte fenomene ce vor potența efectul asocierii radioterapie-chimioterapie (Bleehen, 1981): reducerea masei tumorale favorizează reoxigenarea celulară și prin ameliorarea circulației locale crește accesul și concentrația citostaticelor în tumoare, concomitent cu creșterea radiosensibilității.

Distrugerea celulară declanșează și fenomenul invers de regenerare și în prima etapă are loc intrarea în ciclul celular a celulelor care se găseau în repaus sau G_0. Distrugerile celulare masive pot antrena un mare număr de celule din repaus în stare de proliferare, fenomen prezent atît în țesuturile normale, cît și în cele tumorale și poate avea ca rezultat o creștere importantă și bruscă a radio- sau chimiosensibilității (Tubiana, 1980). În țesuturile normale, recrutarea celulelor în fazele active ale ciclului celular are loc rapid și joacă un rol important încă în timpul iradierii, spre deosebire de tumori, în care repopularea celulară survine destul de tardiv, după terminarea acțiunii radiațiilor. Această diferență de răspuns explică acumularea efectelor nocive asupra țesuturilor sănătoase în timpul aplicării concomitente a radioterapiei și chimioterapiei, fără o creștere corespunzătoare a efectelor terapeutice.

Potențarea efectului terapeutic pentru asocierile de cooperare locală, dacă există (Bleehen, 1981), este mascată în administrările concomitente de intensitatea reacțiilor țesuturilor normale și în prezent acest mod de tratament a fost abandonat în favoarea administrării secvențiale. Durata intervalului dintre cele două tratamente este critică, deoarece unul prea scurt riscă să permită suprapunerea efectelor toxice asupra țesuturilor normale, iar unul prea lung să scadă eficacitatea terapeutică prin favorizarea repopulării tumorale (Peckham, 1981; Putten, 1977; Tubiana, 1981). În general, se recomandă un repaus de minimum o săptămînă în-

---

* D_0 sau doza zero este doza în rad sau Gy necesară reducerii proporției de celule supraviețuitoare cu $^1/_e$ în care „e" este o funcție exponențială, baza logaritmilor naturali și $^1/_e$ este egal cu 0,37. D_0 este cu alte cuvinte, doza medie letală pentru o populație celulară și valoarea ei se citește pe curbele de supraviețuire, fiind egală cu doza care reduce supraviețuirile de la 10 la 3,7% sau de la 1 la 0,37%.

tre iradiere și citostatice, fără să fie sigur că este intervalul optim, începîndu-se cu radioterapia în tumorile cu coeficient de proliferare scăzut și cu chimioterapie cînd din contră, acesta este important (vezi tabelul 6.VII) (Tubiana, 1981).

Din citostaticele care se pare că potențează efectul local al iradierii fac parte actinomicina D, adriamicina, bleomicina, nitrosoureea și 5-fluorouracilul. Indicațiile asocierii radioterapie-chimioterapie cu acțiune locală sînt glioblastomul multiform (CCNU) (Jellinger, 1981; EORTC BRAIN/TUMOUR GROUP — 1978), nefroblastomul Wilms (actinomicina D) (D'Angio — 1981; Sutow — 1981), carcinomul bronho-pulmonar cu celule mici (adriamicina) (Medical Research Council Lung Cancer, 1979; Salazar, 1980), tumori ORL (bleomicina) (Putten, 1977; Rubin, ș.a., 1980).

O formă aparte a acestei asocieri este așa-numita consolidare temporală (Rubin, 1980): cînd o modalitate de tratament este folosită la doze maxime, urmată de a doua modalitate terapeutică cu doze limitate pentru evitarea toxicității. Efectul local obținut de obicei prin iradiere este consolidat cu doze mici de citostatice, care sînt suficiente pentru leziunile reziduale. Consolidarea temporară se aplică cu succes în stadiile avansate ale bolii Hodgkin sau în limfoamele non-Hodgkin, forme cu histologia favorabilă, prin asocierea unei iradieri corporale totale cu o chimioterapie puțin agresivă.

Radioterapia în asociere cu chimioterapia nu este lipsită de riscuri imediate din partea organelor iradiate, dar mai ales tardive, care pot compromite viața bolnavului (fibroze pulmonare, cardiopatii, apariția unui al doilea cancer etc.).

6.1.3. Asocierea chirurgie-chimioterapie

Acțiunea locală a chimioterapiei în asociere cu chirurgia este mai puțin aplicată, deși a cunoscut o perioadă de mare entuziasm în urmă cu cîțiva ani sub forma chimioterapiei intraarteriale. Administrarea preoperatorie a citostaticelor pe sondă, în sistemul vascular al tumorii s-a făcut cu rezultate contradictorii în cancerul mamar, sfera ORL sau în tumorile membrelor. Astăzi metoda nu mai este atît de mult utilizată, indicațiile rezumîndu-se la cazuri bine selecționate (Jaffe, ș.a., 1977). Chimioterapia intraarterială nu aduce mult în plus față de iradierea preoperatorie, cu excepția poate a unor tumori ale membrelor cu leziuni multiple sau noduli de permeație (melanom), neurofibromatoză sarcomatizată, sarcoame de părți moi în care volumul leziunii este mult prea mare pentru a fi iradiat cu eficacitate.

Am avut rezultate bune (reducerea tumorii, reducerea PEV) în cancerele mamare avansate, unde citostaticul a fost introdus în artera subclaviculară prin artera tiroidiană inferioară cu sonda „à demeure" sau în doză unică mare prin artera radială-humerală, sub protecția transfuziei de sînge medular.

Acțiunea locală a chimioterapiei este foarte bine observată în „uscarea" exsudatelor neoplazice pleurale sau peritoneale (prin introduce-

rea citostaticului direct în colecția cavitară), situații în care nu poate fi înlocuită cu nici o altă metodă terapeutică.

Controlul local al tumorii poate fi obținut și prin administrarea pe cale generală a citostaticelor și în prezent asistăm la ameliorarea remarcabilă a rezultatelor în mai multe localizări, unde odinioară tratamentul exclusiv chirurgical era urmat de multe insuccese.

În prezent prin asocierea chirurgie + chimioterapie se pot îmbunătăți extrem de mult rezultatele (evitarea recidivelor, reducerea sau ameliorarea apariției metastazelor) în următoarele localizări: 1) nefroblastomul la copii (tumoarea Wilms); 2) cancerul ovarian; 3) sarcoamele de părți moi; 4) corioepiteliomul. În alte localizări (fibrosarcomul, cancerul vezicii urinare ș.a.) chimioterapia oferă avantaje bune chirurgiei. Există astăzi tendința de a completa exereza radicală chirurgicală cu o chimioterapie postoperatorie, chiar în cazurile unde nu există metastaze decelabile clinic, dar unde experiența clinică arată o tendință crescută a apariției metastazelor. Este așa-numita *„Chimioterapie adjuvantă“**, problemă extrem de importantă, care va fi expusă într-un capitol special.

În continuare va fi expusă situația în localizările menționate anterior și anume experiența unor centre oncologice de mare prestigiu, care au o practică bogată clinică asupra asocierii chirurgie + chimioterapie.

a) *Nefroblastomul* (tumoarea Wilms) este un mare succes al acestei asocieri (Chir + CT) și s-a arătat deja o statistică la începutul acestui capitol (vezi tabelul 6.I și fig. 6.1).

Rezultatele bune obținute cu utilizarea paraoperatorie sau postoperatorie a actinomicinei D și vincristinei, sînt confirmate de prea mulți autori de prestigiu, pentru a nu fi unanim admise (d'Angio, ș.a., 1980; Fletcher, 1980; Sutow, 1981 ș.a.).

În tabelul 6.VIII sînt consemnate de National Wilms Tumour Study (NWTS—SUA) datele publicate de Sutow W., ș.a. (1977) cu rezultate obținute. Sînt de reținut următoarele fapte:

- Chirurgia singură (în St. I) nu putea oferi o supraviețuire mai mare de 20%. Asocierea Chir + CT îmbunătățește foarte mult rezultatele (ajungîndu-se la 80%).

TABELUL 6.VIII

Supraviețuirea în tumoarea Wilms (statistica NWTS)*) cu tratamentul nefrectomie + radioterapie + chimioterapie (Sutow, 1980)

Extinderea bolii	Citostatice administrate	Nr. bolnavi	Supraviețuiri la 2 ani	
			Fără boală	În viață
Stadiul I *Copii sub 2 ani*	Actinomicina D (ACT)	74	89%	—
Peste vîrsta de 2 ani	Actinomicina D	80	67%	—
Stadiul II și III	Actinomicina D (ACT)	63	57%	67%
Toate vîrstele	Vincristina (VCR)	44	55%	72%

x) NWTS = National Wilms Tumour Study.

* Considerăm mai plin de sens termenul de „Chimioterapie profilactică“.

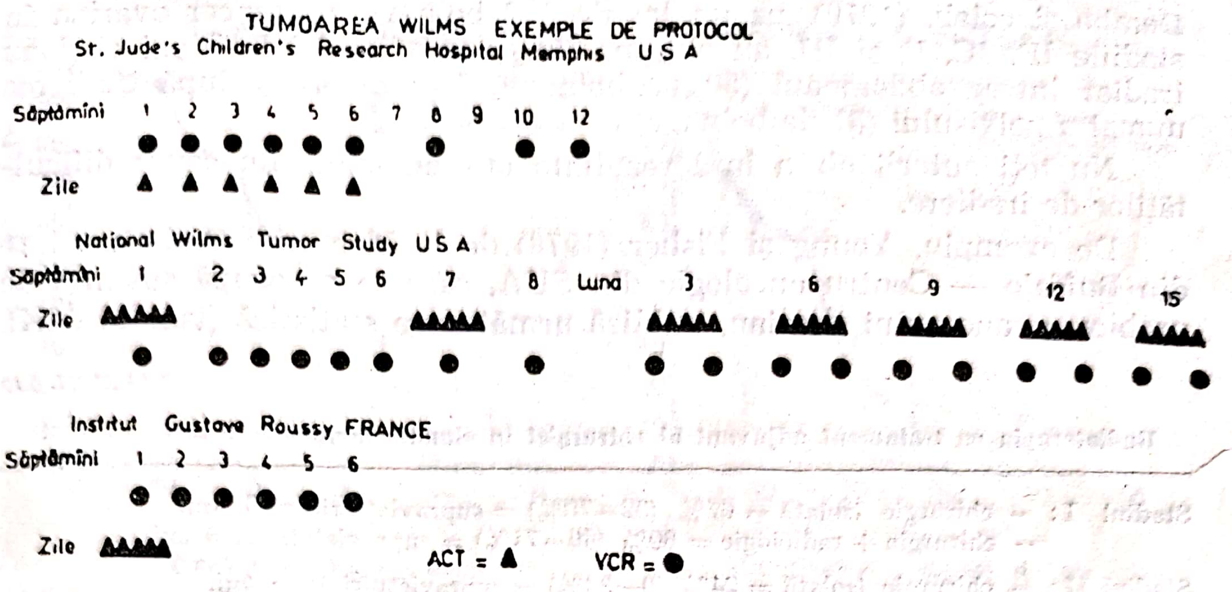


Fig. 6.3

• Stadiul bolii și vîrsta copiilor joacă un rol esențial în obținerea acestor rezultate.

• Tumoarea Wilms este vulnerabilă mai mult la citostatice: actinomicina D (ACT) și vincristin (VCR).

În prezent se studiază mai multe trialuri cu protocoale terapeutice diferite (fig. 6.3), bazate toate pe asocierea acestor două citostatice specifice pentru tumoarea Wilms.

Situația fericită pentru nefroblasmul copilului (tumoarea Wilms) nu este întîlnită în schimb la cancerele renale ale adultului (epiteliomul renal-tumoarea Grawitz), unde chimioterapia postoperatorie se dovedește practic fără efect.

b. *Cancerul de ovar.* Și în această localizare chimioterapia administrată postoperator îmbunătățește apreciabil rezultatele, întîrziind apariția recidivelor sau frînînd pentru o perioadă evoluția maselor tumorale rămase după o exereză incompletă („debulking surgery").

Cancerul de ovar are o proporție mare de eșecuri după chirurgia radicală (histerectomia totală cu anexectomie bilaterală) practicată chiar din stadiul I al bolii, deoarece există posibilitatea unei microînsămînțări cu celule canceroase exfoliate din tumoare, a întregii seroase peritoneale, prinzînd chiar peritoneul diafragmatic.

În stadiul II rata de supraviețuire este și mai redusă după exereza chirurgicală, pentru ca în studiul III rezultatele să fie decepționante.

Radioterapia postoperatorie este greu tolerată din cauza sensibilității epiteliului intestinal. De aceea, iradierea, care trebuie să cuprindă întreg abdomenul pentru a fi eficientă, se lovește de mari dificultăți în clinică. Ameliorarea tehnicii de iradiere de către Fletcher (1980), care a înlocuit cîmpurile mari de iradiere prin multiple cîmpuri înguste transversale iradiate secvențial în etape (așa-numita tehnică „moving strip") a îmbunătățit mult rezultatele.

Introducînd unele artificii tehnice și rezervînd indicațiile radioterapiei „moving strip" pentru leziuni reziduale după chirurgie sub 2 cm,

Dembo și colab. (1979), pe un lot de 132 bolnave cu cancer ovarian în stadiile IB, IC, II și III, au obținut 78% supraviețuiri la 5 ani cînd au iradiat întreg abdomenul (50 de bolnave) față de 47% după iradierea numai a pelvisului (31 de bolnave).

Nu toți autorii obțin însă rezultate atît de bune din cauza dificultăților de iradiere.

De exemplu, Young și Fisher (1978) de la Memorial Park Institute din Buffalo — Centru oncologic din SUA, care se preocupă susținut de problema cancerului ovarian, publică următoarea statistică (tabelul 6.IX).

TABELUL 6.IX

Radioterapia ca tratament adjuvant al chirurgiei în stadiile incipiente (cancer ovarian)

Stadiul I:	**— chirurgie izolată = 67% (32—78%) = supraviețuiri la 5 ani.**
	— chirurgie + radiologie = 60% (40—71%) = supraviețuiri la 5 ani.
Stadiul II:	**— chirurgie izolată = 24% (0—33%) = supraviețuiri la 5 ani.**
	— chirurgie + radioterapie = 39% (27—69%) = supraviețuiri la 5 ani.
În stadiile avansate III și IV:	**— chirurgie izolată = 1% (0—3%) = supraviețuiri la 5 ani.**
	— chirurgie + radioterapie = 9% (3—30%)

Aproape toți autorii recunosc că radioterapia nu ameliorează supraviețuirea decît în stadiile II, III și IV, stadiul I rămînînd neafectat.

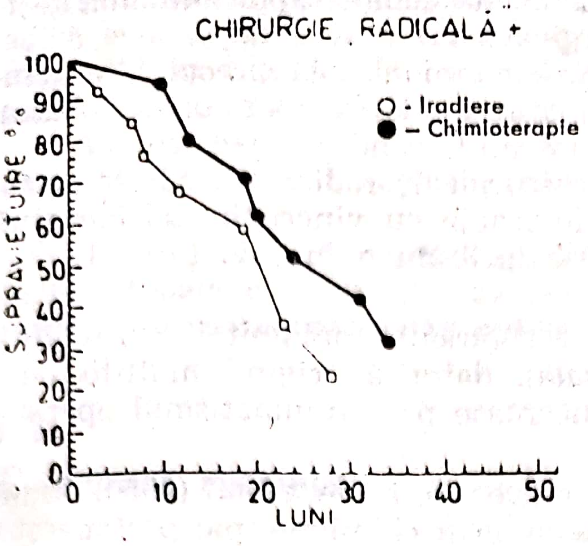
O iradiere corectă cere o înaltă tehnicitate din partea specialistului (pe care puțini radioterapeuți o au) și o aparatură specială pentru iraderea cu înalte energii (accelerator linear, betatron sau chiar o bombă de cobalt de 6000 curie).

— *Chimioterapia postoperatorie* (intraperitoneal imediat după terminarea operației sau sistemică), în serii repetate pe o perioadă lungă de tip (1—2 ani) și reluată la nevoie după „laparotomii de control" („second look") s-a dovedit că îmbunătățește rezultatele mult mai mult decît radioterapia postoperatorie.

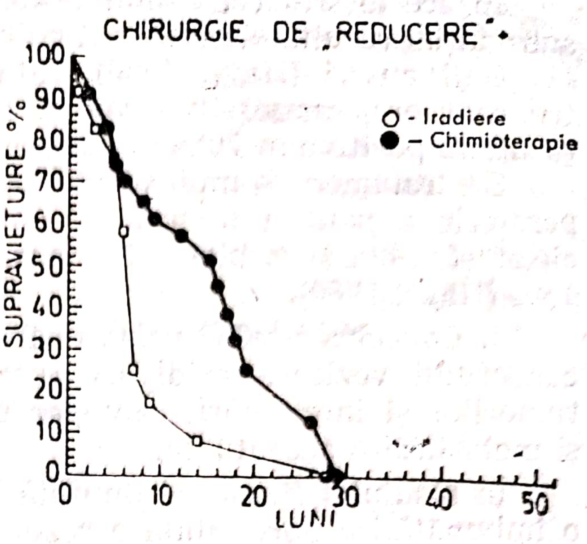
Monochimioterapia utilizează melfalanul (L—PAM) (cu bune rezultate) dar mai eficientă este polichimioterapia cu diverse combinații de citostatice, cele mai active fiind adriamicina, ciclofosfamida, melfalanul și cis-platinum (pentru detalii tehnice a se vedea: Chiricuță I., 1982 și Munteanu S., 1977).

Studii comparative între eficiența asociației chimiochirurgicale și cea radio-chirurgicală (întreprinse de Buchler, Kline ș.a., 1977), atestă superioritatea primei metode (Chir + CT) atît după o chirurgie presupusă „optimală", cît și după o chirurgie „neoptimală", adică după o chirurgie de „reducere" (fig. 64. și 65). Concluziile definitive în ceea ce privește amploarea beneficiilor asocierii chirurgie + chimioterapie în cancerul ovarian nu sînt încă definitiv formulate, deoarece lipsesc statistici bazate pe cazuri numeroase care să fie elaborate de centre oncologice cu autoritate incontestabilă. Toate statisticile arată însă că supraviețuirile sînt apreciabil ameliorate de chimioterapia postoperatorie.

Scanned with OKEN Scanner



(DOLORES A. BUCHLER şi alţii)



(DOLORES A. BUCHLER şi alţii)

Fig. 6.4 şi 6.5

De exemplu, Schein (1973) de la National Cancer Institut Bethesda (SUA), arată că în stadiul I (Figo), chirurgia singură a dat o supravieţuire la 5 ani de 67%, în comparaţie cu 94% supravieţuiri prin chirurgie-chimioterapie.

Demaille ş.a. (1979) de la Centrul Oncologic O. Lambert din Lille, prezintă o statistică interesantă a supravieţuirilor (tabelul 6.X).

TABELUL 6.X

Procente supravieţuiri la 1,2 şi 5 ani (Demaille A.ş.a., 1979)

	Chirurgie			Chirurgie + Chimioterapie			Chir + Chim + Rtg.		
	1 an	2 ani	5 ani	1 an	2 ani	5 ani	1 an	2 ani	5 ani
Stadiul I	90	80	32—78	90	85	40—71	—	—	—
Stadiul II	50	35	0—35	65	35	27—69	70	45	30—40
Stad. III (leziuni mici)	20	10	2	30	15	5	65	25	10
Stad. III (leziuni voluminoase)	10	5	1	20	10	2	60	20	3

În încheiere menţionăm statistica lui Smith J. P. (1972; 1975), cea mai optimistă în ceea ce priveşte supravieţuirile de durată: Stadiul I = 86%; Stadiul II = 73%; Stadiul III = 53%.

Experienţa noastră depăşind 1000 de cazuri de cancer ovarian (toate stadiile), ne întăreşte convingerea superiorităţii tratamentului complex Chir + CT în stadiul I sau Chir + CT + RT în stadiile II, III şi IV.

c. *Fibrosarcomul şi rabdomiosarcomul.* Se cunosc servituţile acestor tipuri de tumori maligne tratate exclusiv chirurgical, rata recidivelor şi metastazelor fiind foarte crescută.

Scanned with OKEN Scanner

În aceste situații, chimioterapia asociată radioterapiei îmbunătățește substanțial rezultatele exerazei chirurgicale.

Unii autori (Hays, 1980) utilizează chimioterapia preoperator pentru reducerea masei tumorale și nemaiiradiind postoperator au obținut rezultate pozitive în 70% din cazuri la 3 ani la copii.

Ca tratament complex: exereză chirurgicală radicală, iradiere postoperatorie a patului tumoral și chimioterapie cu vincristin, adriamicină, ciclofosfamidă și cisplatin înregistrează la 3 ani o supraviețuire de 60—90% (Hays, 1980).

d. *Cancerul vezicii urinare*. Este recunoscută malignitatea crescută a cancerului vezical: recidivare (vezicală), datorită originii multifocale a tumorilor și implantării celulelor canceroase prin traumatismul operator și metastazare accentuată.

În stadiul I (tumoare limitată la mucoasă), Soloway M. (1980) obține o îmbunătățire apreciabilă a rezultatelor prin chimioterapie postoperatorie. Se utilizează tio-TEPA sau mitomicină C. Substanța citostatică poate fi administrată fie general, fie local intravezical (toxicitatea minimă generală). Autorul publică rezultatele Centrului Național de Colaborare pentru Cancerul Vezical din SUA.

La 12 luni rezultate bune*, în 66% la cazurile tratate cu tio-TEPA, față de 40% la cazurile tratate exclusiv chirurgical.

La 20 luni, 54% rezultate bune la lotul chirurgie + chimioterapie, față de 28% la lotul tratat chirurgical.

În cancerele vezicale infiltrative, chimioterapia este ineficace, dar o altă asociere terapeutică, iradierea preoperatorie + cistectomie totală, a crescut supraviețuirile la 5 ani de la 26% la 34—53%, în medie 42% Skinner, 1980; Miller, 1980). Recidivele locale după tratamentul asociat radiochirurgical sînt reduse sub 10%, majoritatea eșecurilor terapeutice fiind date de metastaze la distanță pentru care chimioterapia poate aduce oarecare îmbunătățiri ale condițiilor de viață (încetinirea dezvoltării metastazelor, încetarea sau diminuarea durerilor, prelungirea duratei de supraviețuire). Sensibilitatea metastazelor este vizibilă la citostaticele cis-platinum, adriamicină, ciclofosfamidă și 5-fluorouracil. Trialurile sînt încă în studiu, iar amestecul de citostatice nu este încă precizat. De exemplu: EORTC (European Organization of Radiotherapy and Chemoterapy-1980) cu cocktailul adriamicină + 5-fluorouracil obține în 40% răspuns favorabil.

Yagoda (1980) obține în 54% din cazuri răspuns cu cockteilul cis-platinum + adriamicină (26 bolnavi studiați) și în 43% cu asocierea cis-platinum + ciclofosfamidă. Se pare că din toate citostaticele încercate cis-platinum (în asociere) are cel mai evident efect (date publicate de Yagoda, 1980 și Soloway, 1980, experiența institutelor oncologice Sloan-Kettering și a Universității din Memphis—SUA).

---

* Rezultatele obiective ale chimioterapiei se exprimă prin rata răspunsurilor fie complete (R.C.), fie parțiale (R.P.) care înseamnă pentru R.C. dispariția tumorilor decelate pe o durată de minimum 2 luni sau pentru R.P. reducerea tumorilor cu peste 50%.

Pe lîngă răspunsurile obiective se obțin și notabile răspunsuri subiective, care ameliorează confortul de viață (reducerea durerilor, reapariția apetitului, creșterea ponderală, scăderea febrei etc.).

În cancerul vezical, unde chirurgia și-a precizat limita rezultatelor, adică este departe de a rezolva problema, chimioterapia este noul filon exploatat în prezent. În cancerul de col uterin, gastric, rectal ș.a., chimioterapia nu a dat pînă în prezent rezultate încurajatoare.

Au fost expuse localizările în care tratamentul complex chimio-chirurgical s-a dovedit superior vechiului tratament chirurgical, practicat singur.

Desigur că o chimioterapie eficientă are servituți neplăcute pentru bolnav (boala citostatică), dar s-a dovedit a fi o metodă plină de speranțe, care poate îmbunătăți evident rezultatele chirurgicale.

6.2. Cooperare spațială

Prin cooperare spațială se înțelege asocierea unor metode terapeutice îndreptate asupra unor volume țintă diferite: una sau două metode acționează asupra tumorii primare și alta sau altele asupra extensiei regionale sau metastazelor.

Exemplele pentru această cooperare sînt multiple (tabelul 6.XI) și indicațiile sînt date de posibilitatea metodelor de tratament de a influența diferitele localizări tumorale.

Chirurgia este de preferat în localizările care pot fi abordate anatomic corect și unde practica a demonstrat valabilitatea exerezei și fără mutilări excesive (stomac, rect, col uterin, sîn, adenopatii cervicale, testicul) sau în tumori care nu pot fi controlate prin radiații sau citostatice decît cu riscul unor complicații grave (melanom, osteosarcom, cancere de rinichi).

Radioterapia este recomandată în tumorile de dimensiuni mici, superficiale sau profunde (buză, laringe, rinofaringe), radiosensibile (adenopatii lombo-aortice în seminom, neuroblastom), sau pentru regiuni inaccesibile citostaticelor din cauza imposibilității de a trece eficient bariera hemato-encefalică (sistemul nervos central).

TABELUL 6.XI

Cooperare spațială. Acțiune asupra unor volume țintă diferite

Localizare	Tratamentul		
	tumorii primare	adenopatiei regionale	metastazei
Sîn	Chir	Chir + RT	CT, HT
Col uterin	Chir + RT	Chir + RT	RT, CT
Testicul	Chir	Chir + RT + CT	CT
Prostată	Chir + RT	RT	CT, HT
Melanom	Chir	RT	CT
Buză	RT	Chir	—

Hemopatii maligne: CT și RT pentru leziuni inițial voluminoase sau regiuni inaccesibile citostaticelor (cutia craniană).

Chir: chirurgie; CT: chimioterapie; RT: radioterapie; HT: hormonoterapie

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 6.XII

Terapia adjuvantă după tratamentul inițial radical al bolii loco-regionale, în prezența unor factori de risc de diseminare;

- volumul inițial al tumorii;
- puseul evolutiv;
- grading histologic și
- invazie ganglionară regională masivă.

Localizare	Tratament inițial	Tratament adjuvant
Cancer mamar	Chir + RT	CT, HT
Limfom Hodgkin — stadii avansate	CT	RT
Tumori testiculare	Chir + RT	CT
Leucemii acute	CT	RT
Sarcoame osoase și de părți moi	Chir + RT	RT + CT
Tumori Wilms	Chir + CT + RT	CT

Chimioterapia este eficace în hemopatiile maligne (leucemii acute și cronice, limfoame) și în unele tumori solide (coriocarcinom, carcinom bronho-pulmonar cu celule mici) cînd în funcție de volumul tumoral se poate asocia cu o chirurgie de reducere sau radioterapie.

Organele critice în general sînt diferite (susceptibilitatea locală pentru chirurgie și radioterapie și toxicitate medulară pentru chimioterapie) și nu împietează asupra tratamentelor asociate care pot fi aplicate în limita de toleranță a volumelor tratate.

Prin cooperare spațială au fost obținute rezultate foarte bune în multe localizări, printre cele mai spectaculoase fiind tumorile Wilms și mai recent, cancerul pulmonar cu celule mici. Succesele obținute în tumoarea Wilms prin tratamentul complex (Chir + RT + CT) au fost menționate pe larg anterior (Sutow, 1981). În cancerul pulmonar cu celule mici, bolnavii care atingeau un an după diagnostic erau rare excepții, dar prin asocierea radioterapiei locale cu chimioterapia și iradierea profilactică a cutiei craniene, s-a ajuns la 34% supraviețuiri la un an, mulți bolnavi fiind în viață în remisiune completă.

6.3.
Terapia adjuvantă

Terapia adjuvantă este considerată o adevărată piatră de hotar în oncologia modernă (Burchenal, 1977), dar aplicarea ei a fost și este de multe ori confuză, bazată pe considerente mai mult sau mai puțin valabile, cu rezultate controversate și contestabile. Pentru a evita orice confuzie, terapia adjuvantă este definită ca fiind aplicarea unor metode terapeutice diverse după un tratament radical inițial care a eradicat toate leziunile detectabile ale bolii (Bertino, 1982).

Tratamentul adjuvant se bazează pe observațiile clinice, care arată că un anumit număr de bolnavi vor face recăderi ale bolii (recidive locale și regionale sau metastaze), în ciuda unui tratament local considerat radical. Primele rezultate care au impus această nouă concepție

Scanned with OKEN Scanner

terapeutică au fost înregistrate la copii, inițial în leucemia acută limfoblastică, apoi au fost extinse în unele tumori solide cum sînt nefroblastomul, rhabdomiosarcomul, neuroblastomul sau în sarcoamele osoase (Sutow, 1973). În această ultimă localizare, de exemplu, în care supraviețuirile la 5 ani nu depășeau 15—20% prin amputație, introducerea chimioterapiei adjuvante s-a soldat cu o ameliorare spectaculară a lor, ajungîndu-se la 39—73%, în funcție de agresivitatea diferitelor scheme utilizate (Sutow, 1981; Jaffe, 1977).

Osteosarcomul este o localizare nefastă prin numărul mare de metastaze (în special pulmonare), chiar după amputarea largă a membrului afectat, (linia de amputație sărind articulația proximală localizării tumorii).

În prezent există numeroase trialuri care demonstrează că asocierea chimioterapiei la tratamente clasice (chirurgie și radioterapie) a ameliorat foarte mult supraviețuirile.

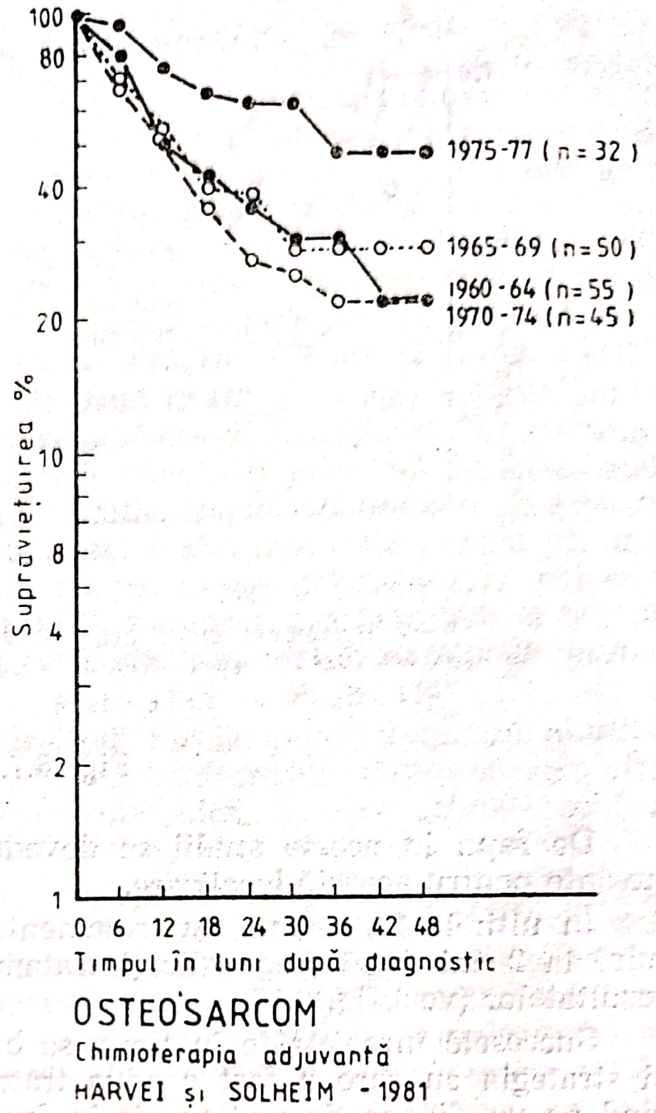


Fig. 6.6

Harvei și Solheim (1981) semnalează experiența norvegiană în această localizare (fig. 6.6). Studiul s-a făcut pe 4 loturi de bolnavi.

Lotul 1960—1964 (55 de bolnavi) a fost tratat numai prin chirurgie; lotul 1965—1969 (50 de bolnavi) tratat tot prin chirurgie. În lotul 1970—1974, 45 de bolnavi au fost întîi iradiați și apoi amputați. Iradierea preparatorie nu a îmbunătățit cu nimic situația.

Supraviețuirea acestor bolnavi a fost mult mai redusă decît lotul 1975—1977 (32 de bolnavi) la care după amputație s-a aplicat chimioterapia secvențială în mai multe serii și unde supraviețuirea a fost cu mult ameliorată.

O altă statistică a lui Frei, Blum și Jaffe (1978) indică evident avantajele chimioterapiei postoperatorii.

În fig. 6.7. este arătată experiența autorilor citați, fiind indicat și numărul de bolnavi.

Cele mai bune rezultate au fost înregistrate cu amestecul („cocktail") adriamicină + metotrexat + citrovorum-factor, administrate postoperator.

Scanned with OKEN Scanner

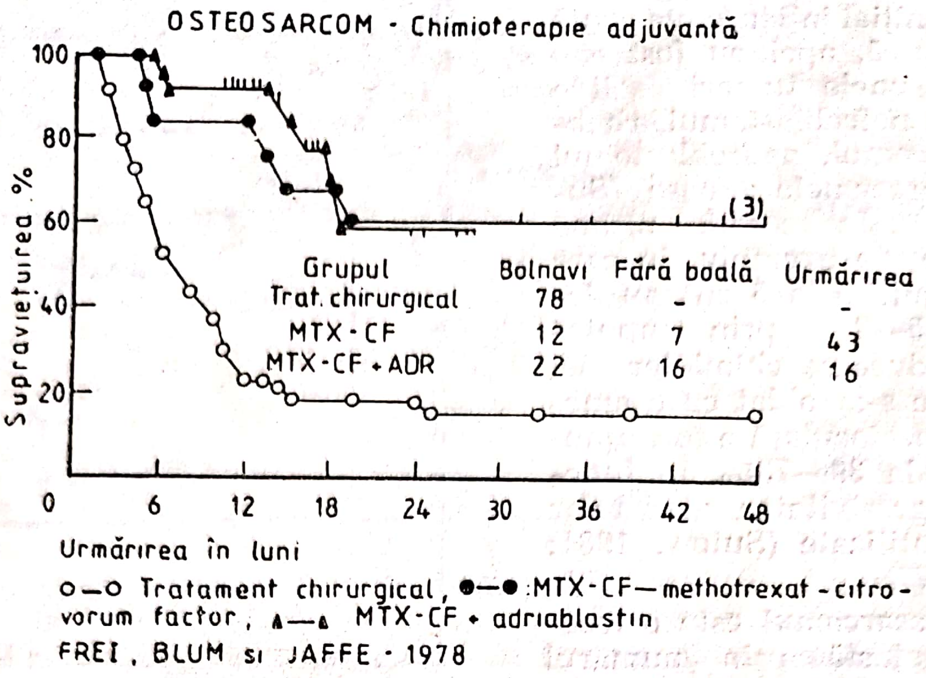


Fig. 6.7.

De fapt, în aceste studii se dovedește eficiența chimioterapiei adjuvante pentru această localizare.

În ultimii 40 de ani, cu tratamentele complexe la copii (supraviețuire la 2 ani după diagnostic și tratament), s-a obținut o ameliorare a rezultatelor (vezi fig. 6.10.).

Succesele înregistrate în timp, se bazează în primul rînd pe tactica și strategia cu care a fost condus tratamentul complex și în al doilea rînd pe un diagnostic mai precis în fazele incipiente ale bolilor.

Succesul obținut prin acest tratament complex, care are în vedere nu numai aspectul local al bolii, dar și prognosticul bolnavului în funcție de prezența anumitor factori nefavorabili sau de risc, a determinat generalizarea lui rapidă și la populația adultă, cu elaborarea unei mari diversități de scheme și protocoale terapeutice.

Identificarea factorilor de risc caracteristici unei localizări este esențială pentru indicația unei terapii adjuvante și în general aceștia sînt corelați cu volumul tumorii primare, importanța interesării ganglionilor regionali și gradul de diferențiere histologică (Bertino, 1982; Schabel, 1977). Tratamentele adjuvante pot fi: chirurgicale, radiologice, citostatice, hormonale sau imunologice și preferința pentru unul sau altul este dictată de predilecția recăderii pentru anumite localizări și de răspunsul ei la tratament (tabelul 6.XII).

Cele mai frecvente tratamente adjuvante sînt radioterapia și chimioterapia și aplicarea lor se bazează pe cîteva elemente comune. Dozele necesare sînt de circa 40 Gy în radioterapie, nivelul optim pentru controlul bolii subclinice și dozele maxime de citostatice în majoritatea cazurilor. Există o proporționalitate între dozele administrate și controlul local prin iradiere al bolii subclinice indiferent de localizarea tu-

Scanned with OKEN Scanner

morii (Withers, 1980). Aceeaşi relaţie între doză şi efect a fost demonstrată şi pentru chimioterapie, rezultatele obţinute cu *doze optime* fiind superioare celor în care dozele au fost inferioare (Breur ş.a. 1978; Schabel, 1977; Steel, 1979). *Momentul iniţierii* terapiei adjuvante este de asemenea important şi o temporizare a radioterapiei sau chimioterapiei cu peste 2 săptămîni faţă de tratamentul iniţial poate să nu aducă nici un avantaj, spre deosebire de administrările imediate (Schabel, 1977; Breur, 1978). *Durata* chimioterapiei adjuvante nu este încă definitiv stabilită, aceasta variind în funcţie de localizare. În general se recomandă o durată de 1 an (Bonadonna, 1981*) sau 2 ani (Keiling, 1981**).

Dacă există unul sau cel mult două volume cu risc crescut pentru localizarea recăderii, cum sînt diseminările endocraniene în leucemiile acute şi cancerul pulmonar cu celule mici, sau plămînul în sarcoamele osoase şi de părţi moi, se preferă o radioterapie localizată pe aceste volume. Cînd recăderile sînt generalizate, fără predilecţie pentru un anumit organ ca în cancerul mamar sau pulmonar, chimioterapia sistemică devine metoda de elecţie. În cancerul mamar a dat rezultate şi modificarea echilibrului hormonal (castrare, hormonoterapie: aminoglutetimid, tamoxifen).

Chimioterapia este mai eficace sub forma unor combinaţii multiple în care intră obligatoriu antimetaboliţii (metotrexat, 5-fluorouracil, citosin-arabinozid) mai activi în boala subclinică, în care celulele proliferează rapid, decît agenţii alchilanţi, activi în afara ciclului celular.

Terapia adjuvantă este unanim acceptată la copii, dar reprezintă încă un subiect de discuţie pentru tumorile solide ale adultului din cauza perioadei încă scurtă de urmărire în trialurile iniţiate în diferite centre. Unul din subiectele cele mai controversate îl constituie tratamentul adjuvant al cancerului mamar, cu toate că rezultatele iniţiale bune au fost confirmate recent de Fisher şi colab. (1977) şi Bonadonna şi colab., 1977 (tabelul 6.XIII).

Cel mai mult beneficiază bolnavele înainte de menopauză, cu mai puţin de 3 ganglioni axilari invadaţi, a căror supravieţuire la 2 ani în studiul condus de Fisher este de 97% faţă de 71% la grupul martor tratat clasic (chirurgie + radioterapie). Prognosticul mai favorabil al bolnavelor în premenopauză, fenomen prezent în ambele studii, pune problema identificării în continuare a unor subgrupe de bolnave care ar avea nevoie de o chimioterapie mai agresivă sau prelungită peste un an. Problema unei chimioterapii adjuvante în cancerul mamar fiind extrem de importantă, face în prezent obiectul de studiu al marilor institute oncologice din lume (SUA, Franţa, Italia, URSS, Germania etc.).

De exemplu, în 1972, în cadrul Programului Naţional de Cancer al SUA, s-a început un asemenea studiu de colaborare între mai multe centre oncologice din SUA şi Italia condus de De Vita, studiindu-se prin trialuri clinice comparative valoarea monochimioterapiei şi polichimioterapiei (cocktailuri cu 2 sau 3 citostatice) în diverse serii şi combinaţii.

---

* Bonadonna G. şi colab.: Adjuvant Combination Chemotherapy for operable breast cancer. Cancer Treatment Reports, 1981, 65, supl. 1 : 51—53.

** Keiling R.: La chimiothérapie adjuvante dans le cancer du sein. Senologia, 1981, 6, 2: 81—84.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 6.XIII

Incidența cumulată a eșecurilor (rezultate la 3 ani) în funcție de mărimea tumorii primare mamare, tipul mastectomiei, starea ganglionilor mamari interni și chimioterapia adjuvantă (Bonadonna G. ș.a., 1977)

	Grup de control	Grup tratat cu CMF
T_1	18,2	11,4
T_2	48,9	21,7
T_3	54,2	53,1
Mastectomie		
— radicală	42,2	29,4
— extinsă	50,4	18,4
Ganglioni mamari interni		
— negativi	48,6	15,1
— pozitivi	56,3	23,3

C = ciclofosfamidă
M = metotrexat
F = 5-fluorouracil

Au fost interesate în aceste trialuri peste 4000 de femei (citat din National Cancer Advisory Board — Decade in Cancer Research 1971—1981, publicată de NIH — National Institute of Health).

Un studiu similar a întreprins și Bonadonna de la Institutul Oncologic din Milano, pe un lot de 900 de femei.

În figura 6.8., este arătat bilanțul acestor studii. Sînt cuprinse 4 loturi de femei operate radical cu ganglioni axilari invadați. Se observă că în lotul operat și netratat postoperator chimioterapic, au fost înregistrate proporțiile cele mai scăzute de supraviețuire la 5 ani. Lotul tratat cu un singur citostatic (L—PAM = 1 — fenilalanină muștar) a înregistrat un progres, dar inferior lotului tratat cu 2 citostatice (L = PAM și 5-FU — 5-fluorouracil), cele mai bune rezultate fiind înregistrate la lotul tratat cu 3 citostatice CMF (C = ciclofosfamidă; M = metotrexat; F=5-fluorouracil).

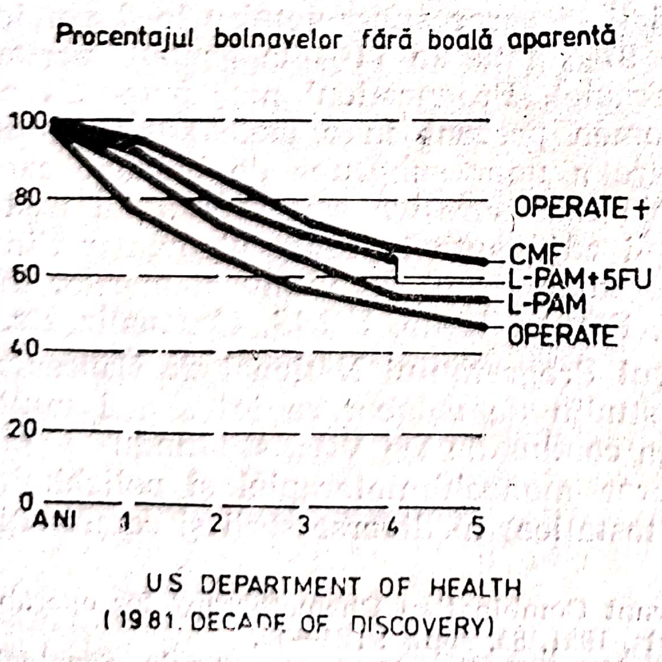


Fig. 6.8.

În prezent se studiază prin trialuri clinice bine selecționate diferite cocktailuri de citostatice în diverse combinații de 3—5 droguri (sînt în studiu 15 citostatice). Rezultatele vor fi publicate la vremea lor. În concluzie, se pare că chimioterapia ca tratament adjuvant al chirurgiei și-a dovedit eficiența în cancerul de sîn.

Se studiază eficacitatea iradierii profilactice a toracelui ca tratament adjuvant pentru profilaxia metastazelor în osteosarcoame și sarcoame de părți moi. Valoarea este greu de apreciat din cauza perioadei scurte de urmărire (Abbatucci ș.a., 1981; Breur, 1978), dar rezultatele imediate sînt promițătoare și au încurajat extinderea ei sub forma unor iradieri hemicorporale în cancerul pulmonar.

Într-un studiu recent, rezultatele obținute de Salazar și colab. (1980) în cancerul pulmonar nediferențiat cu celule mici s-au ameliorat considerabil prin asocierea iradierii hemicorporale și locale după polichimioterapie: supraviețuirea medie a crescut de la 15 la 48 de săptămîni în urma acestui tratament combinat, după cum se vede în figura 6.9.

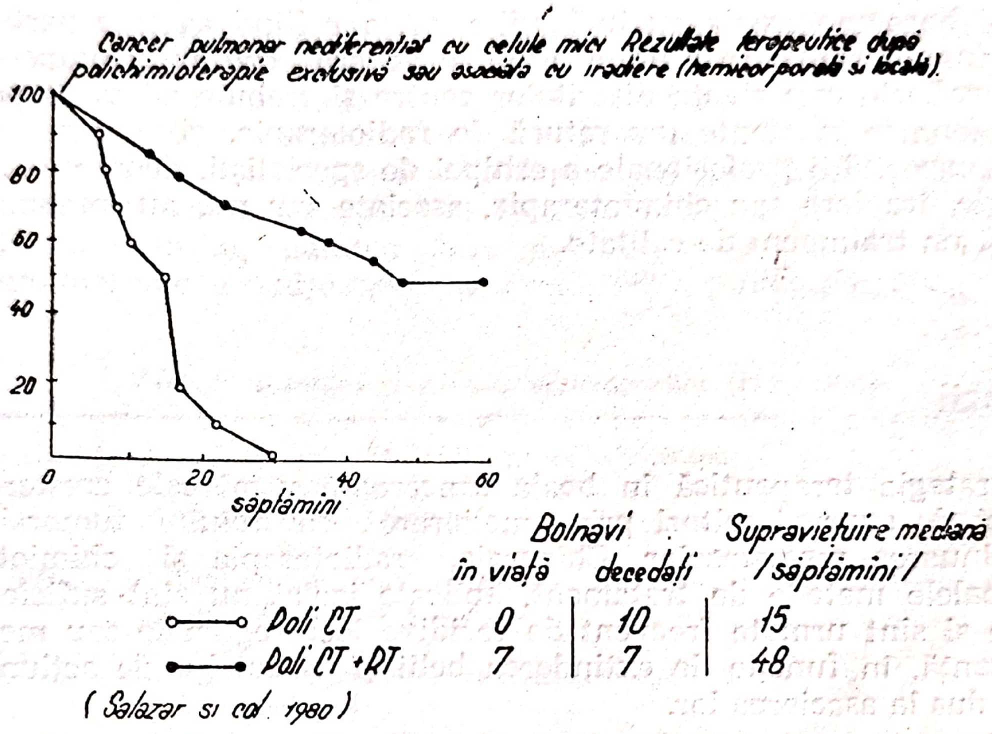


Fig. 6.9.

Rezultatele preliminare fiind încurajatoare și optimiste, perspectivele terapiei adjuvante ar fi foarte surîzătoare dacă nu ar exista riscul complicațiilor și sechelelor inerente acestor tratamente, care pentru a fi eficace trebuie să fie și agresive și în special chimioterapia trebuie făcută pînă la limita de toleranță a țesuturilor sănătoase (Bertino, 1982; Durant, 1981; Schabel, 1977; Tubiana, 1981). Ca și în cooperarea spațială, țesuturile și organele critice sînt diferite și reacțiile acute (gastrointestinale, urinare, medulare) sînt tranzitorii, dar sechelele și complicațiile tardive pot fi importante: sterilitate, impotență, apariția unui al doilea cancer etc.

Indicația tratamentelor adjuvante trebuie să țină seama și de aceste complicații, nu numai de riscul de apariție a recăderilor, mai ales în cazurile în care există tratamente eficace care, aplicate în momentul apariției lor, pot duce la remisiuni complete („salvage therapy"), cum este cazul chimioterapiei în recăderile hodgkiniene sau hormonoterapia în metastazele osoase în cancerele de prostată.

Scanned with OKEN Scanner

Un alt dezavantaj al tratamentelor adjuvante este faptul că nu toți bolnavii expuși riscului recidivelor le vor și face și astfel sînt tratați inutil, dar pînă acum nu există metode de selecționare a acestor bolnavi. Dezvoltarea și perfecționarea procedeelor de identificare a markerilor tumorali, cum sînt HCG. (Human Chorionic Gonadrophin) va permite în viitor precizarea bolnavilor care necesită sau nu tratamente adjuvante.

Desigur, există și alte asocieri terapeutice, specifice anumitor localizări în care se aplică chirurgia, radioterapia, chimioterapia, cu acțiune locală sau de cooperare spațială (tratamentul radio-chimio-chirurgical în glioblastom, nefroblastom, cancer mamar etc.), fără să se poată delimita exact sfera de acțiune a fiecăruia, dar principiile pe care se bazează rămîn aceleași. De asemenea, în cadrul tratamentelor adjuvante, imunoterapia și hormonoterapia au indicațiile lor, dar fiind aspecte particulare, nu au fost discutate în acest capitol. În general, conduita terapeutică în cancer reflectă experiența diferitelor centre și trebuie adaptată posibilităților tehnice existente (aparatură de radioterapie, citostatice disponibile) și capacității profesionale a echipei de specialiști, deoarece „a face" chirurgie, iradiere sau chimioterapie, asociate sau nu, nu înseamnă totodată și un tratament de calitate.

6.4. Concluzii

Strategia terapeutică în boala canceroasă urmărește creșterea numărului de supraviețuitori prin ameliorarea controlului tumoral local și diminuarea metastazelor. Chirurgia, radioterapia și chimioterapia, principalele metode de tratament, aplicate izolat nu sînt suficient de eficace și sînt urmate frecvent de recidive loco-regionale sau metastaze la distanță, în funcție de extinderea bolii și modul lor de acțiune, fapt care a dus la asocierea lor.

Diversele asocieri terapeutice pot realiza o cooperare locală sau spațială sau o consolidare a rezultatelor prin profilaxia recăderilor în prezența unor factori de risc, sub forma terapiei adjuvante. Cooperarea locală și spațială se bazează pe acțiunea complementară a diferitelor metode terapeutice, iar terapia adjuvantă se adresează sediilor de predilecție a recăderilor.

Indicația diferitelor asocieri terapeutice trebuie să țină seama de probabilitatea controlului local și al apariției recăderilor, dar și de posibilitatea complicațiilor inerente acestor tratamente, care pentru a fi eficace trebuie să fie agresive.

În prezent nu se poate concepe un tratament eficient al cancerului fără o abordare multidisciplinară, în care diferitele specialități se completează reciproc, pentru a cuprinde toate aspectele evoluției bolii, la nivelul tumorii primare, adenopatiei regionale sau metastazelor la distanță. Recunoașterea necesității acestui tratament complex explică marile progrese înregistrate în ultimii ani în terapia cancerului. Secvența și ponderea diferitelor metode depind de capacitatea acestora de a influența evoluția bolii și de cunoștințele noastre asupra istoriei naturale

Scanned with OKEN Scanner

a diverselor localizări, astfel că principiile terapeutice se vor modifica continuu în cursul timpului, în raport cu ameliorarea rezultatelor terapeutice, care vor urmări nu numai supraviețuirea, dar și calitatea vieții.

Evoluția de pînă acum a concepțiilor terapeutice ilustrează această tendință, reflectînd cunoștințele și posibilitățile unei epoci. Pînă la apariția radioterapiei, chirurgia a fost singurul tratament eficace și bolnavii erau considerați operabili sau nu. Radioterapia s-a aplicat bolnavilor inoperabili, dar rezultatele bune obținute au determinat curînd asocierea ei cu chirurgia pentru tratamentul inițial al leziunilor loco-regionale. Chimioterapia, destul de puțin eficace la începuturile ei, era rezervată metastazelor, dar ameliorarea continuă a rezultatelor și la acești bolnavi a determinat reconsiderarea indicațiilor ei. Studii experimentale confirmate de numeroase observații clinice, au demonstrat că eficacitatea chimioterapiei este cu atît mai mare, cu cît volumul tumoral este mai mic, fapt care a dus în anii 1970 la aplicarea citostaticelor imediat după tratamentul loco-regional chirurgical sau radiologic, la bolnavii cu risc crescut de apariție a metastazelor, sub forma chimioterapiei adjuvante. În prezent se conturează un nou mod de abordare, în care chimioterapia se administrează inițial, înaintea chirurgiei sau radioterapiei, concept numit chimioterapie neoadjuvantă de Frei (1982), (tabelul 6.XIV).

TABELUL 6.XIV

Evoluția strategiei și secvențelor terapeutice (Frei, 1982)

Perioada clasică:	— tumoare primară: chirurgie → radioterapie. — recăderi, recidive: chimioterapie — metastaze: chimioterapie
Perioada: 1970—1980	— tumoare primară: chirurgie → radioterapie → chimioterapie adjuvantă în prezența factorilor de risc
Perioada: 1980— ?	— tumoare primară: chimioterapie inițială (neoadjuvantă) + chirurgie + + radioterapie

Chimioterapia neoadjuvantă urmărește influențarea simultană a tumorii primare și micrometastazelor (tabelul 6.XV).

TABELUL 6.XV

Principiile chimioterapiei neoadjuvante (Frei, 1982)

1. Acțiune asupra tumorii primare (clinic: regresiune tumorală)
   - crește eficacitatea chirurgiei sau radioterapiei ulterioare;
   - limitarea întinderii exerezelor chirurgicale și reducerea dozelor de radiații,
   - diminuarea riscului de complicații.
2. Acțiune asupra micrometastazelor,
   - se aplică mai precoce în cursul istoriei naturale a tumorii, cînd frecvența liniilor celulare chimiorezistente este redusă,
   - agresiunea chirurgicală inițială poate perturba sistemul fibrinolitic, care prin distrugerea stratului protector de fibrină ce acoperă embolii tumorali și mobilizarea acestor emboli poate favoriza metastazarea,
   - iradierea poate inhiba mecanismele imunologice ale organismului, facilitînd eventual procesul de diseminare.

Sînt frecvente cancerele voluminoase care nu pot fi controlate de chirurgie sau radioterapie și în aceste cazuri citostaticele ar putea obține o regresiune locală care să faciliteze o intervenție operatorie sau iradiere ulterioară. Regresiunea tumorală permite totodată limitarea exerezelor chirurgicale sau reducerea dozelor de radiații fără să compromită șansele de vindecare, diminuînd în același timp și riscul complicațiilor.

Cancerele ORL fac parte din această categorie, fiind caracterizate printr-o lungă evoluție loco-regională și cu leziuni masive, cînd sînt foarte greu de tratat chirurgical sau prin iradiere. Chimioterapia a fost mult timp ineficace în tumorile ORL, dar rezultate recente de la S. Farber Cancer Institute din Boston și alte centre (Frei, 1982; Schuller și col., 1983) indică un real progres și pentru acești bolnavi. O combinație de cis-platinum, bleomicină și metotrexat a indus remisiunea la peste 90% din bolnavi, din care 35% au fost complete, cu 55% supraviețuiri la 3 ani pentru leziunile apoi operate sau iradiate.

Acțiunea chimioterapiei neoadjuvante asupra micrometastazelor se bazează pe cîteva ipoteze logice, din care unele au fost verificate deja experimental. Frecvența celulelor chimiorezistente crește cu numărul de dublări tumorale, fenomen demonstrat experimental și confirmat clinic prin scăderea eficacității chimioterapiei pe măsură ce se temporizează începerea ei (Schabel, 1977). Tratamentul diseminărilor microscopice cîștigă în importanță acum, cînd există multe citostatice active, a căror eficacitate poate fi mult influențată de momentul lor de administrare în raport cu chirurgia sau radioterapia. Există unele indicii care sugerează că ar fi posibil ca intervențiile operatorii și iradierile să aibă un efect negativ asupra dezvoltării metastazelor. Embolii tumorali sînt izolați de un strat protector de fibrină și desfășurarea procesului de metastazare nu este posibilă decît după lizarea acestuia, ori agresiunile chirurgicale activează sistemul fibrinolitic. De asemenea există și posibilitatea ca mecanismele imunologice de control ale micrometastazelor să fie inhibate de iradiere. În aceste condiții, administrarea chimioterapiei înaintea oricăror alte tratamente, ar putea fi mai eficace atît asupra tumorii primare, cît și asupra diseminărilor microscopice. Rezultatele lui Rosen de la Memorial Sloan Kettering Institute din New York în tratamentul osteosarcomului sînt concludente (Rosen și col., 1981). După biopsie bolnavii au fost tratați cu doze mari de metotrexat și adriamicină, rezecția osului cu păstrarea membrului sau amputația făcîndu-se la circa 6—9 săptămîni. Răspunsul la citostatice, apreciat pe baza examenului histologic al piesei operatorii a fost de 50%, iar în cazurile în care s-a obținut regresiunea tumorii primare, chimioterapia, a fost eficace și asupra micrometastazelor, cu peste 90% supraviețuiri la 4 ani. La bolnavii fără răspuns, chimioterapia a fost ineficace și în ceea ce privește metastazele, care au apărut în proporție de 85% (11 din 13 bolnavi). Lipsa de răspuns a tumorii primare la chimioterapie indică obligativitatea schimbării strategiei terapeutice pentru prevenirea metastazelor și la aceste cazuri. Rosen a utilizat cis-platinum ca tratament adjuvant pentru acești bolnavi și a obținut o creștere substanțială a supraviețuirilor — 91% (32 din 35 de bolnavi).

Aceste studii ilustrează transformarea și adaptarea continuă a strategiei terapeutice, pe măsura apariției de noi citostatice sau alte metode

de tratament (hipertermie, imunoterapie, iradiere cu neutroni etc.), cu acțiune electivă pentru anumite localizări sau în diferitele faze de evoluție a bolii. Este suficient să cităm descoperirea unor citostatice care au transformat radical prognosticul corioepiteliomului (metotrexat), tumorilor Wilms (D-actinomicina) sau cancerelor de ovar (prin descoperirea cis-platinului).

*

* *

Încheiem acest capitol, prezentînd o statistică publicată de Department of Health din SUA (Decade of Discoveri-1981), care arată progresele mari obținute în ultimii 40 de ani în supraviețuirea bolnavilor cu diferite localizări ale bolii canceroase, unde tratamentul complex și-a dovedit eficiența (fig. 6.10).

Faptul că pot fi obținute rezultate bune în unele localizări, demonstrează că rezolvarea bolii canceroase are șanse mari de reușită numai prin practicarea tratamentului complex. Acesta este drumul viitorului terapeuticii cancerului.

În prezent nu se poate concepe un tratament eficient al cancerului fără instituirea unui tratament complex.

Dacă strategia terapeutică se va modifica în timp în funcție de noile descoperiri în domeniile chimioterapiei sau radioterapiei și de rezultatele obținute prin practica clinică (verificată prin trialuri clinice, ale căror rezultate vor fi corect urmărite timp de mai mulți ani), tabelele, sche-

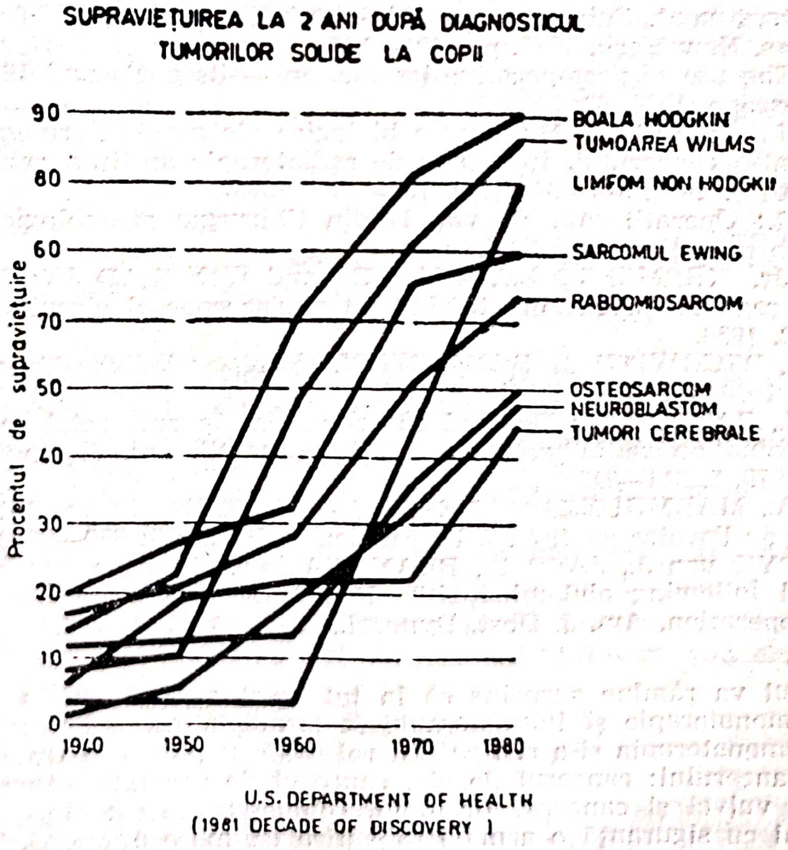


Fig. 6.10

mele și protocoalele terapeutice prezentate de noi în acest capitol vor deveni inactuale, prin apariția altor scheme și protocoale terapeutice cu eficiență mai crescută. Ele nu vor putea schimba ideea de bază pe care s-a construit acest capitol: superioritatea tratamentului complex în boala canceroasă*.

Bibliografie

ABBATUCCI JS, BOULIER M., MANDARD AM și colab.: Sarcomas des tissus mous: progrès thérapeutiques par l'application d'un protocole pluridisciplinaire. Bull. Cancer, 1981, 68; 428—436.

BEILER DD, KANE RC, BERNATH AM, CASHDOLLAR MR: Low dose elective brain irradiation in smal cell carcinoma of the lung. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1975, 5, 941—945.

BERTINO JR: Keynote address-adjuvant chemoterapy and cancer cure. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1982, 8: 109—113.

BLEEHEN NM: Combined drug-radiation treaments: indications and clinical problems. Bull. Cancer, 1981, 68: 127—131.

BONADONNA G., ROSSI A., VALAGUSSA P., BANFI A., VERONESEI U.: The CMF program for operable breast cancer with positive axillary modes. Updated analysis on the disease free interval, site of relapse and drug tolerance. Cancer, 1977, 39: 2904—2915.

BREUR K., COHEN P., SCHWEISGUTH O., HART AMM: Irradiation of the lungs as an adjuvant therapy in the treatment of osteosarcoma of the limbs. An EORTC randomized study, Europ. J. Cancer, 1978, 14: 465—471.

BUCHLER A., DOLORES, KINE CJ, DAVIS LH, RAMIREZ G., CARR AB: Stage III ovarian carcinoma: Treatment and results. Radiology, 1977, 122, 2: 469—472.

BURCHENAL JH: Adjuvant therapy-an exciting milestone in Recent advances in cancer treatment. Sub redacția: TAGNON HK și STAQUET MJ. Vol. 3. Raven Press, New York, 1977, pp. 121—130.

BYERS RM: The use of postoperative irradiation — its goals and 1978 attainements, Laryngoscope, 1979, 89: 567—572.

CHIRICUȚĂ I., GHILEZAN N.: Bazele biologice ale asocierii radiochirurgicale în tratamentul cancerului. Îndreptar de radioterapie antitumorală. Institutul Oncologic Cluj, 1972, 544—594 (vol. II).

CHIRICUȚĂ I.: Operații radicale vol. II din Chirurgia ginecologică. Ed. Medicală 1982, sub redacția: P. SÎRBU.

CREECH O., Jr. KREMENTZ ET, RYAN RF and WINBLAD JN: Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. Ann. Surg. 148: 616—632, 1958.

D'ANGIO Gj., BECKWITH J., BRESLOW N. și colab.: Wilm's Tumour: an update. Cancer, 1980, 45; 1791—1788.

DANJOUX C., CATTON G.: Delayed complications in colorectal carcinoma treated by combination radiotherapy and 5-fluorouracil. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1979, 5, 311—315.

DEMAILLE A., MARMOUZES T., DEPADT G., LESOIN A.: La Chimiothérapie des cancers de l'ovaire en 1979. Lille Médical 1979; 24; 8; 658—660.

DEMBO J., DYK von J., JAPP B., BEAN H.A., ș.a.: Ovarian carcinoma: improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with a completed pelvic operation. Am. J. Obst. Gynecol., 1979, 134, 793—799.

---

* Cititorul va rămîne surprins că în tot acest capitol nu s-a menționat rolul jucat de hormonoterapie și imunoterapie în strategia tratamentului complex anticanceros. Hormonoterapia și-a cîștigat un rol sigur și precis în tratamentul unor localizări ale cancerului: cancerul de sîn, cancerul de prostată, cancerul de endometru, cancerul vulvei și cancerul tiroidian. Imunoterapia este încă la începutul ei, dar va deveni cu siguranță o armă terapeutică cu mare eficiență. Toate aceste aspecte vor fi expuse pe larg cînd vor fi prezentate aceste localizări.

7.

Imunoterapia în cancer

MONICA CRIȘAN

7.1. **Introducere. Generalități** — 853
7.2. **Imunoterapia activă** — 859
7.2.1. Imunoterapia activă nespecifică — 360
7.2.1.1. Imunoterapia locală (intralezională) — 363
7.2.1.2. Imunoterapia sistemică — 767
7.2.1.2.1. BCG — 368
7.2.1.2.2. Corynebacterium Parvum — 370
7.2.1.2.3. Levamisol — 373
7.2.2. Imunoterapia activă specifică — 375
7.2.2.1. Imunoterapia cu celule tumorale — 376
7.2.2.2. Imunoterapia cu antigene tumorale — 381
7.3. **Imunoterapia pasivă** — 384
7.3.1. Anticorpii monoclonali — 385
7.3.2. **Tratamentul cu anticorpi monoclonali** (MoAb) — 387
7.3.3. Tratamentul *in vitro* cu anticorpi monoclonali în transplante medulare — 392
7.3.4. Imunoconjugate cu anticorpi monoclonali — 393
7.4. **Imunoterapia adoptivă** — 396
7.4.1. Imunoterapia adoptivă cu celule — 397
7.4.1.1. Imunoterapia adoptivă cu limfocite — 398
7.4.1.2. Imunoterapia adoptivă în transplante medulare — 400
7.4.1.3. Imunoterapia cu celule autologe imunizate și/sau activate *in vitro* — 401
7.4.2. Imunoterapia adoptivă cu produse celulare sau fracțiuni subcelulare (mediatori și efectori) — 403
7.4.2.1. Interferonii (IFN) — 404
7.4.2.1.1. Inductorii de interferoni — 407

7.4.2.1.2. Efectele interferonilor — 409
7.4.2.1.3. Utilizarea clinică a interferonilor — 412
7.4.2.2. Factorul de transfer — 418
7.4.2.3. ARN-imun — 420
7.4.2.4. Alți mediatori — 421
7.5. **Imunoterapia restaurativă — 423**
7.5.1. Îndepărtarea factorilor supresori solubili 423
7.5.2. Inhibarea celulelor supresoare — 424
7.5.2.1. Monocite/macrofage supresoare — 424
7.5.2.2. Limfocite T supresoare — 425
7.5.3. Agenții imunorestauratori — 426
7.6. **Dificultăți și limite în imunoterapie — 431**
7.6.1. Factorii de care depinde eficiența imunoterapiei — 431
7.6.1.1. Factorii tumorali — 432
7.6.1.2. Agentul imunomodulator — 433
7.6.1.3. Starea organismului — 434
7.6.2. Riscurile imunoterapiei — 429

7.1. Introducere. Generalități

Încercări izolate de imunoterapie la bolnavii cu tumori maligne au apărut la sfîrșitul secolului trecut și începutul secolului XX, dar acestea au trecut neobservate ca urmare a rezultatelor spectaculoase obținute în terapia cancerului prin perfecționarea metodelor chirurgicale, aplicarea roentgenterapiei și apoi a tratamentelor cu citostatice.

După ce între anii 1953 și 1957 s-a demonstrat, la animale, că tumorile sînt antigenice și că există reacții imune antitumorale și mai ales după publicarea teoriei supravegherii imunologice, au apărut cercetări experimentale de imunoterapie. La sfîrșitul deceniului al șaselea s-a încercat introducerea în clinică a unora din metodele care, experimental, au dat rezultate încurajatoare. Ca urmare a trei studii, considerate în prezent clasice, tratamentul imunologic al cancerului a intrat în atenția întregii lumi medicale.

— Mathé și col. (1969) au arătat că la bolnavii cu leucemii limfatice acute se pot obține prelungiri ale remisiunilor și ale supraviețuirii, după chimioterapie, prin administrare de BCG, acompaniată sau nu de celule leucemice alogene iradiate;

— Edmond Klein (1969) a obținut regresiunea completă a unor carcinoame cutanate prin inducerea în tumoare a unei reacții de hipersensibilitate întîrziată cu DNCB (dinitroclorbenzen);

— Morton și col. (1971) au constatat că după injectarea cu BCG a nodulilor cutanați metastatici de melanoame maligne se obțin regresiuni spectaculoase ale tumorilor.

Speranțele puse în această nouă modalitate de tratament au fost susținute de observații și studii clinice.

a) Tratamentele clasice, chirurgicale sau iradiante, nu au reușit să atingă rata scontată de vindecări decît cel mult în fazele incipiente ale cancerului. Prin îndepărtarea operatorie a tumorii, oricît de „radical" ar fi procedeul utilizat, nu se poate realiza „sterilizarea cancerului", deoarece în peste 50% din cazuri metastazele (sau micrometastazele) la distanță survin înaintea manifestării clinice a tumorii primare.

b) Chimioterapia adjuvantă, prin care s-a sperat să se obțină o îmbunătățire spectaculoasă a rezultatelor terapeutice, are o eficiență limitată. Cinetica de acțiune a citostaticelor este de ordinul unu, nu de ordinul zero, cu alte cuvinte ele pot distruge doar o anumită proporție din totalul celulelor maligne, chiar dacă se administrează în doză maximă. Rezultă că celulele canceroase care supraviețuiesc vor putea genera ulterior metastaze, uneori la cîțiva ani după tratament (celule „dormant"). Capacitatea mecanismelor imune de a distruge toate celulele maligne (cinetică de ordinul zero) ar constitui deci o alternativă terapeutică promițătoare (Mathé, 1976).

c) Numeroși autori au constatat alterarea progresivă a imunocompetenței în cursul evoluției tumorilor maligne. Ca rezultat al acestui deficit imunologic, crește frecvența infecțiilor bacteriene, virale, micotice sau parazitare, care complică și agravează evoluția bolii.

d) Modalitățile terapeutice „clasice" ale cancerului: chirurgicale, iradiante și mai ales citostaticele sînt imunodepresoare, agravînd în plus deficitul imun deja prezent. Pe acest fond s-au semnalat adesea infecții cu germeni „oportuniști", germeni în mod normal nepatogeni, dar care devin patogeni în organismele cu imunodepresie. Rata mortalității prin infecții este foarte ridicată nu numai în cazul leucemiilor și limfoamelor, ci și la bolnavii cu tumori solide (Crișan, 1978—1983). Restaurarea imunocompetenței bolnavilor canceroși ar avea deci efecte benefice, prin prevenirea acestor infecții, obținîndu-se o prelungire a supraviețuirii și mai ales o îmbunătățire a „calității vieții" dusă de acești bolnavi.

Entuziasmul stîrnit de primele rezultate terapeutice a avut ca urmare apariția unui număr din ce în ce mai mare de cercetări experimentale și clinice. Concomitent cu introducerea imunoterapiei în diferitele forme și localizări ale cancerului, s-au diversificat și modalitățile de tratament.

Pentru clinicieni sau pentru nespecialiști în imunologie, multitudinea termenilor utilizați pentru specificarea diferitelor tratamente imunologice poate să genereze confuzii. Din acest motiv, înainte de a expune individual fiecare modalitate terapeutică, vor fi definiți termenii cei mai importanți.

„Imunizarea profilactică", *„imunizarea preventivă"*, *„imunoprevenirea"* sau *„imunoprofilaxia"* cancerului reprezintă totalitatea metodelor de imunizare („vaccinare") a unui individ, înainte de apariția tumorii sau înainte ca acesta să vină în contact cu agentul cauzal al cancerului.

„Imunoterapia" se referă la metodele imunologice terapeutice, adică utilizate după apariția cancerului. În cadrul acesteia putem diferenția imunoterapia activă, pasivă, adoptivă și restaurativă (tabelul 7.I.).

Prin *„imunoterapie activă"* se încearcă obținerea unei reacții imune antitumorale prin stimularea sistemului imun propriu (al individului cu cancer), a capacității acestuia de a reacționa împotriva tumorii. În funcție de natura agentului utilizat în imunostimulare, pot fi diferențiate 2 forme deosebite: specifică și nespecifică. *„Imunoterapia specifică"* sau *„stimularea specifică"* utilizează ca agent imunostimulator celule sau antigene tumorale (tabelul 7.I). *„Imunoterapia nespecifică"* sau *„stimularea nespecifică a imunității"* se referă la stimularea imunocompetenței generale a organismului, inclusiv a reacției imune față de tumoare, prin uti-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 7.I

Modalitățile imunoterapeutice în cancer

(1) Imunoterapia activă	— stimularea imunității organismului gazdă
a. nespecifică	— utilizarea imunomodulatorilor microbieni sau chimici (adjuvanți)
— locală (regională) — sistemică	
b. specifică	— utilizarea celulelor tumorale inactivate sau a extractelor de antigene tumorale
(2) Imunoterapia pasivă	— transferul anticorpilor sau al unor „factori" umorali de la un donator la bolnavul cu tumoare
(3) Imunoterapia adoptivă	— transferul celulelor imune sau al moleculelor ce conțin informația imună de la donator la bolnavul canceros
(4) Imunoterapia restaurativă	— restaurarea unor populații sau subpopulații deficitare de celule imune (în special limfocite T) — inhibiția sau înlăturarea unor supresori umorali (factori blocanți) sau celulari (limfocite T sau macrofage supresoare) denumită și imunoterapie eliminatorie sau interceptivă.

lizarea unor *„agenți imunostimulatori nespecifici"*, adică agenți care nu au nici o legătură cu tumoarea sau cu antigenele tumorale.

Prin *„imunoterapie pasivă"* se încearcă transferarea imunității față de tumoare de la un individ imunizat contra tumorii, la individul bolnav. De obicei, termenul de imunoterapie pasivă se referă predilect la transferarea imunității prin intermediul anticorpilor antitumorali specifici și a serurilor imune.

O modalitate diferită de transmitere a imunității este *„imunoterapia adoptivă"*, care se realizează prin recoltarea celulelor imunocompetente de la persoana imunizată specific și administrarea lor la persoana cu tumoare.

„Imunoterapia restaurativă" urmărește readucerea la normal a competenței imune a bolnavilor cu imunodepresie secundară dezvoltării tumorii maligne și/sau tratamentelor clasice, prin administrarea unor celule provenite de la persoane normale histocompatibile (transplante de măduvă, limfocite etc.) sau prin tratamente medicamentoase. Restaurarea imunocompetenței se poate face și prin îndepărtarea sau inhibarea factorilor supresori serici sau celulari, deci printr-o imunoterapie *eliminatorie* sau *interceptivă*. În afara diversității modalităților imunoterapeutice aplicate pînă în prezent, trebuie subliniată extrema diversitate a agenților utilizați în imunoterapia experimentală și clinică (tabelul 7.II).

După un deceniu de imunoterapie, entuziasmul inițial a scăzut mult, datorită rezultatelor inconstante și contradictorii obținute de diverși autori, chiar în cazul utilizării aceluiași agent imunostimulator. A avut loc un fenomen întîlnit frecvent în practica medicală, mai ales la apariția unor medicamente noi, considerate a fi un panaceu. După o primă perioadă supraoptimistă, de entuziasm, care a durat aproximativ un deceniu, s-a trecut la un pesimism exagerat, majoritatea clinicienilor refuzînd să creadă în eficiența imunoterapiei. Această formă de tratament a fost aplicată inițial empiric, probabil prematur, într-o perioadă cînd cunoștințele de imunologie — în general — erau rudimentare, iar cele de imuno-

Scanned with OKEN Scanner

Agenți imunomodulatori utilizați în imunoterapie (experimental și clinic)

I. Agenți microbieni (vii sau omorîți)
1. BCG (Bacilul Calmette—Guérin)
2. Bordetella pertussis — vaccin
3. Brucella abortus
4. Corynebacterium parvum și C. granulosum
5. FCA (Adjuvant Freund Complet)
6. Haemophylus pertussis
7. Micobacterii (alte): M. kansasii, M. phlei, M. smegmatis.
8. Nocardia asteroïdes
9. Polidin
10. Fagolizat de stafilococ aureu
11. OK—432 (Picibanil) (preparat de streptococ)
12. Agenți virali (v. vaccinia, v. parotiditei epidemice, v. rujeolei, v. Sendai etc.)

II. Produse sau extracte bacteriene
1. Endotoxine (de bacterii Gram-negative)
   — LPS (lipopolizaharidă din E. coli, Shigella sau S. typhi)
   — ReGl (glicolipidă din S. typhimurium mutanta Re)
   — B4 (fracțiunea netoxică a endotoxinei)
   — lipida A
2. Alte extracte bacteriene: fosfolipidice — EBP (din Listeria monocytogenes sau S. typhimurium); Bru-Pell (extract de Brucella), Biostim (glicoproteină din K. pneumoniae), polizaharide din Proteus vulgaris, extract de Propionibacterium granulosum (KP—45), toxina difterică.
3. Extracte de micobacterii:
   a) MER („methanol extraction residue")
   b) IPM („interphase material")
   c) CWS („cell wall skeleton")
   d) Ceara D (Wax D) și alte preparate liposolubile
   e) Factorul Cord (sau P_3 sau TDM — trehaloso-6,6-dimicolat) și analogii sintetici
   f) produși hidrosolubili:
   — WSA („water soluble adjuvant") (arabinogalactanpeptidoglican)
   — Neo-WSA (din M. smegmatis sau Nocardia)
   — Hiu I și Hiu III (din membrana BCG)
   — peptidoglicani, MDP (muramildipeptida)

III. Alte substanțe naturale (de proveniență vegetală sau animală)
1. Acizi nucleici celulari
2. ARN dublu catenar viral
3. Glucan (extras din drojdie)
4. Lentinan — 1; 2 (polizaharide din ciuperci, Lentinus edodes)
5. Hormoni timici (sau factori timici)
   — Thymosin — fracțiunea 5, Thimosin α1
   — TP—1 (timostimulina)
   — Timopoietina
   — THF (thymic humoral factor)
6. Interferoni (IFN)
   — alfa-IFN (leucocitar)
   — beta-IFN (fibroblastic)
   — gamma-IFN (sau imun)
7. Alte limfokine și citokine: IL—2 (Interleukina 2), limfotoxine, TNF (factorul de necrozare a tumorilor), IL—1 (Interleukina 1) etc.
8. Lectine (PHA, PWM, con. A.)
9. Lizolecitine și analogi (sintetici)
10. Tuftsin (tetrapeptidă legată de imunoglobulină)
11. Bestatin (din Streptomyces oliveroti)
12. Krestin (PSK) din Coriolus versicolor
13. Schizophyllan (SPG—R) (din Schizophyllus commune)

IV. Substanțe sintetice	
	1. Levamisol și tetramisol
	2. Inosiplex (Isoprinosine) și derivați (NPT–15392)*
	3. Acizi nucleici sintetici: Poli-I: Poli-C, poli A: poli U (poliribonucleotide dublu catenare) (inductori de IFN), poli ICLC (poli I:C cu polilizină și carboximetil celuloză) (Ampligen), ARN dublu catenar
	4. Tilorone (inductor de IFN)
	5. Acid poliacrilic, polimetacrilic și derivații lor (Carbopol)
	6. Copolimeri de piran și derivații lor (MVE–2)
	7. Bay: 7433 (copolimer sintetic nonionic)*
	8. NED–137*
	9. Amine lipidice: derivatul CP–20961 sau CP–46665*
	10. DTC sau Imuthiol (dietilditiocarbonat de sodiu)
	11. MDP (muramildipeptida sintetică) și derivații (Nor–MDP, MDP–PE, murabutid)
	12. Azimexone (BM 12531)
	13. Inhibitori ai prostaglandinelor (sau prostaglandinsintetazei) — Indometacin
	14. Cimetidină (antagonist al receptorilor de histamină)
	15. MTP (maltozotetrapalmitat = glicolipidă sintetică)
	16. Vitamina A (retinol) și analogii sintetici (retinoizi)
	17. Vitamina E_2 D_3
	18. Wy–18251 (derivat de tiazolobenzimidazol)
	19. Imexon (BM 06002)

* Imunomodulatorii înscriși sub formă de litere urmate de cifre sînt substanțe produse de diferite institute de cercetare, aflate încă în studiu, fără o denumire definitivă și a căror compoziție exactă în unele cazuri nu a fost încă divulgată.

logie a tumorilor abia se născuseră. Datorită rezultatelor încurajatoare inițiale, încercările de imunoterapie au marele merit de a fi generat avîntul extraordinar al cercetărilor de imunologie tumorală, al studiilor privind agenții imunostimulatori, modul lor de acțiune, efectele secundare, obstacolele și limitele imunoterapiei, metodele cele mai adecvate de apreciere a efectului terapeutic, a metodelor de testare a imunității în general și antitumorale în special, a tehnologiei de producere a noi agenți mai puri, în cantități mai mari și mai puțin costisitori. Aceste cercetări sînt abia la început, dar rezultatele obținute pînă în prezent au modificat mult optica imunoterapeuților.

În urma studiilor experimentale și clinice s-a constatat că marea majoritate a agenților „imunostimulatori" au efecte bivalente, în funcție de doză și condițiile de administrare, fie imunostimulatoare, fie imunodepresoare. În plus, stimularea nu interesează toate compartimentele reacțiilor imune; unele sînt stimulate, altele inhibate, iar altele rămîn neafectate. Din acest motiv, este mult mai potrivit termenul de *„imunomodulatori"* sau *„modulatori ai răspunsurilor imune"*, termen preferat în prezent. Aria de acțiune a unor imunomodulatori este însă mult mai largă, afectînd și alte compartimente, în afara sistemului imun. De exemplu, interferonii sînt considerați agenți imunomodulatori, deoarece stimulează activitatea celulelor citotoxice (NK, K, macrofage, limfocite T citotoxice), inhibă anticorpogeneza, răspunsul proliferativ limfocitar la mitogeni etc. În plus, ei au efecte certe antivirale, inhibă proliferarea celulelor tumorale, induc modificări ale membranelor acestor celule, modificări

care le fac mai susceptibile la acțiunea citotoxică a limfocitelor T și suprimă exprimarea oncogenelor (gene implicate în transformarea celulelor normale în celule maligne). Efectul antitumoral al interferonilor rezultă deci dintr-o însumare a diferitelor activități biologice ale acestor imunomodulatori. Din acest motiv, în ultimii ani a fost introdus un termen nou de „modificatori ai răspunsului biologic", prescurtat BRM („Biological Response Modifiers"), termen mai larg, ce „cuprinde totalitatea agenților și modalităților terapeutice care modifică raporturile dintre tumoare și organismul gazdă, în special prin modificarea răspunsului biologic al gazdei față de celulele tumorale, în scopul obținerii unui rezultat terapeutic benefic" (Mihich și Fefer, 1983; Oldham, 1984—1985).

Pentru a fi considerat un BRM, agentul sau tratamentul trebuie să posede una sau mai multe din următoarele activități (Chirigos și Talmadge, 1985; Herberman, 1985 și Mitchell, 1986):

a) creșterea răspunsului antitumoral al organismului gazdă prin augmentarea și/sau refacerea mecanismelor efectoare de apărare;

b) scăderea acelor reacții ale organismului care suprimă activitatea antitumorală (reacții supresoare);

c) creșterea directă a activității antitumorale prin administrarea unor efectori antitumorali sau a unor substanțe care ordonă intrarea în funcțiune a mecanismelor efectoare (mediatori);

d) creșterea sensibilității celulelor tumorale la mecanismele endogene de distrugere sau de control al proliferării (de exemplu prin creșterea permeabilității membranelor celulelor tumorale);

e) creșterea capacității organismului de a suporta mai ușor efectele detrimentale toxice ale tratamentelor convenționale, mai ales ale chimioterapiei și iradierii;

f) scăderea sau prevenirea transformării celulelor (malignizarea celulelor) și/sau creșterea reversiei, adică a diferențierii, a maturării celulelor canceroase, pentru a deveni benigne.

Aprecierea eficacității tratamentului cu imunomodulatori sau cu BRM se face în urma unor cercetări clinice, așa-numitele trialuri. Sînt folosite rezultatele obținute pe loturi similare de bolnavi cu aceeași formă și stadiu al cancerului, de vîrstă, sex și factori de risc asemănători, la care aplicarea, sau nu, a noii terapii se face concomitent, prin tragere la sorți — *loturi randomizate*. Bolnavii sînt tratați prin metodele clasice, iar martorii primesc placebo, în locul agentului imunomodulator. Se preferă această metodă, deoarece utilizarea unor loturi „istorice" de martori a dus adesea la concluzii eronate, de supraapreciere a eficienței imunoterapiei. Evaluarea rezultatelor se face matematic, prin calcularea semnificației statistice a diferențelor dintre cele 2 loturi, pe diferite criterii. În unele cazuri se folosesc proporțiile răspunsurilor complete sau parțiale ale tumorii (criterii antitumorale). Răspunsul complet (RC) este considerat dispariția tumorii sau a oricărui simptom obiectiv de existență a celulelor tumorale timp de minimum 4 săptămîni; răspunsul parțial (RP) constă într-o reducere cu peste 50% a tuturor leziunilor tumorale măsurabile, cel puțin 4 săptămîni; stabilizarea bolii (SB) include oprirea progresiei bolii, în lipsa unui răspuns obiectiv, pe o perioadă de minimum 3 luni; progresia sau evoluția bolii (EB), este considerată creșterea cu 25% a dimensiunii tumorale sau apariția unor noi tumori, iar lipsa de răspuns

(LR) apare ca o modificare minoră, de sub 25% în plus sau minus față de dimensiunea inițială a tumorii. În cazul tumorilor care nu pot fi măsurate obiectiv, sau a metastazelor, evaluarea se poate face prin calcularea diferențelor dintre cele două loturi în privința: timpului mediu de supraviețuire, supraviețuirea actuarială (Berkson-Gage), a intervalului de timp fără recidive sau metastaze (intervalul liber) evaluat la 1, 2, 3, 5 sau 10 ani (testul log-rank, Mantel-Haenszel), frecvența metastazelor, prelungirea remisiunilor complete induse de citostatice etc. Utilizarea unor parametri matematici este indispensabilă în aprecierea eficienței imunoterapiei, dat fiind subiectivismul inevitabil al terapeutului.

7.2. Imunoterapia activă

La baza acestei forme de tratament stă premisa că organismul bolnavilor canceroși poate recunoaște celulele tumorale ca fiind străine (antigenic diferite), poate să edifice un răspuns imun antitumoral, dar că această reacție imună este prea slabă. În consecință, scopul imunoterapiei active este distrugerea celulelor tumorale prin „stimularea" sau „activarea" sistemului imun propriu (al bolnavului), cu mijloace specifice sau nespecifice. Pentru a se putea obține o imunoterapie activă optimă, sînt necesare anumite condiții (tabel 7.III). (Bluming, 1976; Mathé 1976—1985; McKhann și Gunnarson, 1974; Rief, 1985).

TABELUL 7.III

Condițiile necesare pentru o imunoterapie activă optimă

a) Antigenicitatea tumorii
b) Imunogenicitatea tumorii
c) Imunocompetența bolnavului
d) „Tumoarea reziduală minimă"
e) Absența factorilor supresori
f) Posibilitatea evaluării eficienței prin teste imune adecvate

a) Tumoarea trebuie să fie *antigenică,* adică suficient de diferită de celulele proprii ale organismului pentru a putea fi recunoscută ca străină. Există dovezi că unele tumori umane sînt antigenice: limfomul Burkitt, leucemiile, sarcoamele, neuroblastomul, melanoamele, cancerele mamare, de colon și altele.

b) Tumoarea trebuie să fie *imunogenă* pentru bolnav, deci capabilă să provoace o reacție imună.

c) Bolnavul cu tumoare trebuie să fie *imunocompetent,* cu alte cuvinte capabil să răspundă la stimularea imunității prin imunoterapie. În cazul în care imunocompetența bolnavului este deprimată, încercările de stimulare a imunității pot avea efecte diametral opuse, de epuizare sau de prăbușire a sistemului imun. La aceste cazuri trebuie mai întîi să se restaureze imunocompetența și abia ulterior să se încerce stimularea reacțiilor imune. Deoarece bolnavii canceroși au adesea o imu-

nodepresie fie datorită bolii (stadii avansate ale cancerului, diseminare metastatică), fie datorită procedeelor terapeutice uzuale, care sînt imunodepresoare (actul chirurgical, iradierea și citostaticele), este preferabil ca imunoterapia să se administreze înaintea instalării imunodepresiei (deci în fazele inițiale, fără metastaze), sau după restaurarea imunocompetenței fie spontan, fie prin imunorestauratori.

d) Clinic și experimental s-a constatat că eficiența reacțiilor imune antitumorale depinde de volumul tumorii. Aceste reacții sînt eficace numai față de un număr relativ mic de celule tumorale (10^5 — maximum 10^7, adică 100.000—10 milioane de celule) (Mathé, 1976; Pimm și Baldwin, 1978; Rief, 1985; Bluming, 1976). Din acest motiv, instituirea imunoterapiei trebuie să se facă fie precoce (cînd tumoarea este foarte mică), fie după reducerea la minimum, prin metodele terapeutice uzuale, a numărului de celule tumorale — deci în momentul în care există doar o *„tumoare reziduală minimă“*. Datorită faptului că toate procedeele terapeutice, așa cum s-a mai menționat, sînt totodată imunodepresoare, este greu de stabilit momentul optim de aplicare a imunoterapiei, adică momentul în care tumoarea este minimă, iar imunocompetența este prezentă.

e) Chiar în cazul în care există o reacție imună antitumorală, această reacție poate să nu se valideze, să nu fie eficientă, datorită *factorilor supresori*. Unii factori supresori sînt generați de tumoare (antigene tumorale solubile, substanțe imunosupresive secretate de tumoare: glicoproteine sau polipeptide), iar altele apar în relațiile dintre tumoare și gazdă (celule supresoare, complexe imune, anticorpi, reactanți de fază acută adică unele alfa$_1$- și alfa$_2$-globuline, cuprinzînd glicoproteine sintetizate în ficat. Uneori simpla îndepărtare a tumorii poate să reducă substanțial nivelurile factorilor supresori, alteori însă, aceasta nu este suficientă (Israël și col., 1977—1978).

f) Deoarece eficiența imunoterapiei depinde atît de imunocompetența bolnavului, cît și de reacția imună antitumorală, este necesară o evaluare a acestora prin *teste imune*. Acest deziderat major nu poate fi atins în prezent, deoarece testele imune actuale nu sînt concludente în aprecierea imunității specifice antitumorale. Din acest motiv nu există încă criterii absolute, teste prin care să se poată aprecia exact și la timp efectul imunoterapiei. Evaluarea eficienței imunoterapiei se face, în prezent, doar prin aprecierea reducerii dimensiunii tumorale, a duratei remisiunilor clinice și a supraviețuirii bolnavilor, criterii tardive, care necesită urmărirea unor loturi mari de bolnavi randomizați, criterii care nu pot însă oferi nici o explicație a motivului pentru care unii bolnavi răspund la imunoterapie, iar alții nu.

7.2.1.
Imunoterapia activă nespecifică

Imunoterapia activă nespecifică se bazează pe observații experimentale și clinice privind capacitatea unor bacterii sau preparate bacteriene de a stimula rezistența organismului față de alte tipuri, neînrudite, de microorganisme: bacterii, virusuri sau fungi.

Primele tentative de imunoterapie activă nespecifică au apărut ca urmare a observațiilor clinice din secolul al XIX-lea privind regresiile spectaculare „spontane" ale unor tumori maligne în urma infecțiilor acute intercurente (Coley, 1893; Tanchou, 1844; Webb și col., 1866; Wheelock și Dingle, 1864; Baroni, 1938; Busch, 1868; Fehleisen, 1882; Okamato, 1940—78).

Un pionier în acest domeniu a fost W. B. Coley, chirurg din New York, care a încercat inițial să trateze cancerul prin inducerea unui erizipel în jurul tumorilor mari. Deoarece în acea epocă erizipelul era o boală gravă, adesea fatală, Coley va utiliza ulterior toxine streptococice derivate din culturi mixte de Streptococcus pyogenes și Serratia marcescens în tratamentul diferitelor forme de cancere operate sau inoperabile (Coley, 1893—1911). Mii de bolnavi au fost tratați cu „toxine Coley" comercializate ulterior sub denumirea de „Mixed Bacterial Vaccines" (MBV). Într-un studiu retrospectiv pe 896 de cazuri, fiica autorului H. Coley-Nauts (1980—1982) a constatat eficiența acestei forme terapeutice, susținută de creșterea supraviețuirii bolnavilor: 46% din cazurile inoperabile și 51% din cele operate au supraviețuit peste 5 ani (125 de bolnavi s-au vindecat clinic la 5—60 de ani după tratament). Rezultatele cele mai favorabile au fost obținute în sarcoamele țesuturilor moi și în limfoame, dar regresii complete sau parțiale au fost semnalate și în unele tumori inoperabile sau metastatice ale sînului, colonului, capului și gîtului, uterului, ovarului, rinichiului, oaselor sau în neuroblastoame Efectele terapeutice au fost dependente de: stadiul și mărimea tumorii, starea bolnavului, potența vaccinului, doză, frecvență și durata tratamentului, contactul dintre celulele tumorale și vaccin, precum și relațiile cu tratamentele anterioare. La bolnavii care au avut reacții febrile puternice (38,5°—40,5°C) s-au semnalat mai frecvent regresiuni tumorale, decît la cei care au făcut reacții moderate (sub 38,5°C) (Nauts, 1982). Succesele terapeutice obținute în urma introducerii roentgenterapiei și apoi a chimioterapiei au entuziasmat oncoterapeuții, ceea ce a făcut ca tratamentul imunologic, cu extrem de rare excepții, să fie abandonat.

La sfîrșitul primei jumătăți a secolului nostru s-a constatat experimental că administrarea unor antigene puternice poate să crească răspunsul imun al organismului față de alte antigene neînrudite și din acest motiv au fost denumite „adjuvanți ai imunității" sau „imunoadjuvanți". Ulterior s-a constatat că unii adjuvanți cresc răspunsul imun și față de antigenele cu care organismul a venit în contact anterior, ca într-o reacție anamnestică (de rapel), fiind denumiți din acest motiv „imunostimulatori". S-a presupus că același fenomen se petrece și în cazul antigenelor tumorale, imunostimulatorii vor crește răspunsul organismului față de antigenele tumorale, ceea ce va avea ca rezultat o distrugere a celulelor canceroase. Ipoteza a fost confirmată experimental, inițial cu BCG (Old și col., 1959; Biozzi și col., 1959; Mathé și col., 1969), apoi cu alți agenți, biologici sau sintetici, antigenici sau neantigenici (tabelul 7.IV).

Prototipul acestor agenți biologici este BCG (Bacillus Calmette-Guérin), o tulpină atenuată de Mycobacterium bovis (agentul cauzal al tuberculozei bovinelor), studiat exhaustiv atît experimental, cît și clinic (Mihich și Fefer, 1983). Cu toate cercetările minuțioase de peste 20 de

ani, mecanismul prin care are loc activitatea antitumorală este incomplet elucidat: afirmaţie cu atît mai valabilă în cazul celorlalţi imunomodulatori nespecifici, incomparabil mai puţin studiaţi. BCG exercită unele acţiuni asupra sistemului imun (Bast şi col., 1974; Bluming, 1976; Drăghici, 1982; Mathé, 1976—78).

a) stimulează celulele efectoare ale citotoxicităţii (distrugerea celulelor tumorale) şi/sau ale citostaziei: macrofage, celule NK (natural ucigaşe), K (ucigaşe prin ADCC — citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi), limfocite T citotoxice; stimulează sistemul reticulo-histiocitar şi producerea anticorpilor (probabil prin stimularea limfocitelor T helper) (vezi cap. „Imunologia tumorilor" în Cancerologie vol. I);

b) induce producerea de mediatori ai răspunsului imun: limfokine şi citokine, în special interferoni, factori de stimulare a coloniilor (CSF), factor de necrozare a tumorilor (TNF), interleukina 1 (IL—1 sau factorul de activare a limfocitelor) etc.;

c) anihilează imunosupresia indusă de citostatice sau ser antilimfocitar;

d) induce apariţia unor celule supresoare nespecifice, în special macrofage supresoare şi a unor factori supresori. Din acest motiv, în funcţie de doză, momentul administrării şi durata terapiei, pot să apară efecte inverse, de inhibiţie a anticorpogenezei şi a imunităţii mediate celular, (în special după tratamentul sistemic prelungit).

TABELUL 7.IV

Agenţii imunomodulatori utilizaţi în imunoterapia activă nespecifică clinică

A. *AGENŢI BIOLOGICI*

1. *Agenţi microbieni* (vii sau omorîţi)

BCG, C. parvum sau granulosum, Polidin, Brucella abortus, Bordetella pertussis, Adjuvant Freund complet (AFC), lizat de stafilococi, virusuri (vaccinia, v. parotiditei epidemice, v. rujeolei etc.).

2. *Produse sau extracte microbiene*

PPD (derivat proteic purificat de BCG), MER (methanol extraction residue de micobacterii), CWS (cell wall skeleton de micobacterii, Nocardia rubra), MDP (muramil dipeptida şi derivaţii), MBV (mixed bacterial vaccines Coley), toxina difterică, OK-432 (Streptococcus pyogenes), Schizophyllan (SPG), Krestin (PSK), KP-45 (Propionibacterium granulosum), Bestatin (Streptomyces oliveroti), Lentinan, Glucan etc.

3. *Alte substanţe naturale*

Acizi nucleici (virali, celulari), hormoni timici (Thymosin, Leucotrofină etc.), Tuftsin, IFN (interferoni), IL-2, Lectine (Con-A) etc.

B. *AGENŢI SINTETICI*

— polimeri: acizi nucleici sintetici (poli A : U, poli I :C, poli ICLC); copolimeri de piran (MVE-2), acid poliacrilic, polimetacrilic etc.
— Levamisol, DNCB (dinitroclorobenzen), Azimexon (BM 12531), Inosiplex (Isoprinosin), NPT 15392, Tilorone, Lynestrenol, Cimetidina, Indometacin, retinoizi etc.

Efectele globale, *in vivo*, nu sînt altceva decît o însumare, rezultanta multiplelor activităţi stimulatoare şi inhibitoare. Ceilalţi imunomodulatori biologici (microbieni sau extracte microbiene) au activităţi similare cu ale BCG, unele chiar mai marcate, majoritatea însă mai puţin evidente.

Studiile experimentale *in vivo* au demonstrat eficiența BCG, ca și a altor imunomodulatori nespecifici, în special în *imunoprofilaxie,* adică în prevenirea dezvoltării tumorilor, deci atunci cînd se administrează înainte de transplantul tumoral. În imunoterapie, situație mai apropiată de necesitățile clinice, imunomodulatorii determină frecvent o involuție a tumorilor la injectarea lor *locală, intralezională.* La administrarea *sistemică* în afara tumorilor (i.d., s.c., i.v., intraperitoneal, i.m.) imunoterapia, cu rare excepții, a fost ineficientă (Benjamini și Rennick, 1982; Mastrangelo și col., 1976—78; Mihich și Fefer, 1983; Hersey, 1984; Holmes, 1979; Morton și Goodnight, 1980; Oettgen, 1977; Pimm și Baldwin, 1978; Pinsky, 1984; Terry și col., 1980—1982). Au fost obținute unele rezultate încurajatoare prin administrarea unor imunomodulatori (BCG, C. parvum, B. pertussis, OK—432 etc.) după chimioterapie, ca *tratament adjuvant.* În toate formele de utilizare a BCG, rezultatele au depins de tulpina folosită, de schema tratamentului, de doză, de numărul de germeni vii administrați, momentul administrării, frecvența și calea de administrare, durata tratamentului etc.

Dat fiind faptul că în studiile pe animale (în care condițiile de experimentare pot fi mult mai ușor standardizate), imunoterapia s-a dovedit a fi dependentă de atîția factori, este ușor de înțeles de ce în clinică, unde există diferențe individuale remarcabile, rezultatele au fost inconstante și divergente. Introduși empiric în tratamentul bolnavilor canceroși, agenții imunomodulatori au fost administrați în doze și scheme mai mult „ghicite“ decît stabilite științific. Din acest motiv, nu există două protocoale terapeutice identice, iar compararea rezultatelor publicate pînă în prezent este aproape imposibilă în lumina cunoștințelor actuale. De asemenea, ar fi practic imposibilă chiar și simpla enumerare a rezultatelor obținute în diverse localizări și stadii ale cancerului, prin utilizarea tuturor imunomodulatorilor, rezultate care au constituit subiectul multor congrese internaționale, fiind publicate în numeroase monografii și reviste de specialitate. Vom încerca doar să tragem cîteva concluzii de etapă, deoarece multe trialuri clinice sînt încă în curs. În ultimii ani s-au instituit studii care cuprind mai multe instituții din diverse centre sau chiar din mai multe țări, iar în analiza rezultatelor se ține seama de criteriile obiective enumerate anterior (răspunsul tumorii, supraviețuire, frecvența recidivelor etc.).

7.2.1.1. Imunoterapia locală (intralezională)

Rezultatele cele mai evidente, constante și reproductibile au fost obținute prin administrarea imunomodulatorilor local: intratumoral, peritumoral sau intracavitar.

Tratamentul intralezional al *tumorilor cutanate* s-a aplicat mai ales în *melanoamele maligne,* în urma studiilor lui Morton și col. (1970—1978), care au obținut o regresie spectaculară la 684 din cei 754 noduli tumorali injectați cu BCG, regresie evidențiată la 66% din bolnavii tratați, asociată în 21% din cazuri de regresia concomitentă a nodulilor neinjectați din vecinătate sau a celor care aveau același drenaj limfatic. La 27% din cazurile tratate s-a constatat o remisie clinică completă pe o

Scanned with OKEN Scanner

durată de timp variabilă, care a depășit uneori 8—10 ani. Eficiența imunoterapiei locale cu BCG în melanoame și alte tumori cutanate (bazalioame, carcinoame spinocelulare) a fost confirmată ulterior de numeroși autori (Hersey și Balch, 1984; Pinsky, 1984; Nathanson, 1979). (tabelul 7.V).

Administrarea intratumorală a BCG nu este lipsită de riscuri, fiind acompaniată de fenomene secundare: febră (38,5°C sau peste), frisoane, mialgii, uneori stare generală alterată, reacție inflamatorie locală pînă la necroză etc. Au fost descrise uneori, în special după mai multe ședințe de tratament, fenomene anafilactice, infecție generalizată cu BCG (necesitînd tratament cu hidrazidă), grețuri, vărsături, hepatită granulomatoasă sau abcese locale greu vindecabile (Bast și col., 1974; Chiricuță și col., 1977, 1984; Crișan, 1985, 1987; Mathé, 1976; Drăghici, 1977—1984; Morton și col., 1970—1980). Din acest motiv, au fost încercați și alți agenți în imunoterapia intralezională: bacterii omorîte (C. parvum), produși sau substanțe izolate din bacterii (PPD, MER, CWS) virusuri etc. (tabelul 7.V).

TABELUL 7.V

Agenți utilizați în imunoterapia activă nespecifică intralezională în melanomul malign

BCG
Morton și col. (1970—1976); Krementz și col. (1971); Nathanson și col. (1972); Pinsky și col. (1972); Seigler și col. (1972); Baker și col. (1973); Bornstein și col. (1973); Smith și col. (1973); Cohen și col. (1975—1978); Israël și col. (1974); Lieberman și col. (1975) și alții.

PPD (derivat proteic purificat de BCG)
Tisman și col. (1975); Klein E. și col. (1975); Beretta și col. (1982).

Corynebacterium parvum
Cohen și col. (1975); Cunnigham—Rundles și col. (1978); Richman și col. (1978); Gutterman și col. (1978); Beretta și col. (1982).

DNCB (dinitroclorobenzen)
Klein E. și col. (1975); Malek—Mansour și col. (1973); Cohen și col. (1975—1978).

MER (material rămas după extracția cu metanol a peretelui celular de *BCG*).
Krown și col. (1978).

CWS + P (scheletul peretelui celular de BCG sau M. smegmatis plus dimycolat de trehaloză).
Yamamura și col. (1975); Richman i col. (1978); Vosika și col. (1979); Pier (1981).

Virus vaccinia
Belisario și Milton (1961); Burdick și Hawk (1964); Milton și col. (1966); Hunter—Craig și col. (1970); Everall și col. (1975).

Virus rujeolos
Minton (1973).

Se pare că toți acești agenți sînt eficienți în imunoterapia locală, în sensul regresiei nodulilor cutanați tratați, într-o proporție variabilă (10—80%) în funcție de agentul și schema terapeutică utilizată, în majoritatea cazurilor eficiența fiind însă inferioară celei observate la BCG (mai ales

în cazul derivatelor MER, CWS). În general, metastazele necutanate (ganglionare sau viscerale) nu sînt influențate de imunoterapia intralezională, iar regresia nodulilor cutanați nu a prevenit dezvoltarea unor metastaze viscerale. Din acest motiv, supraviețuirea bolnavilor tratați nu a crescut statistic semnificativ (Hedley și col., 1978; Pinsky, 1984). Rezultate similare au fost publicate și în cazul metastazelor cutanate ale altor tipuri de cancere, de exemplu cancerul mamar. Unii autori au încercat *imunoterapia locală preoperatorie* la bolnavii cu risc crescut de recidive de melanom malign, cu: BCG, DNCB sau Virus vaccinia, cu 2—4 săptămîni înainte de operația radicală. Datele preliminare sugerează scăderea semnificativă a recidivelor, indiferent de agentul utilizat (Nathanson, 1979; Mihich și Fefer, 1983; Pinsky, 1984; Crișan, 1987).

Rezultate încurajatoare au fost obținute în tratamentul local prin instilații cu BCG, în *cancerele superficiale ale vezicii urinare* și în prevenirea recidivelor papiloamelor vezicale (tabelul 7.VI).

TABELUL 7.VI

Rezultatele obținute prin tratamentul local cu BCG în cancerele superficiale ale vezicii urinare în diferite trialuri (pînă în 1986 au fost tratați cu BCG aproximativ 1300 de bolnavi cu tumori vezicale superficiale)

Autor	Nr. cazuri	RC nr (%)	RP nr (%)	LR nr (%)
Morales și col. (1976—80)	17	10(59)		7(41)
Martinez—Pineiro și col. (1977)	2		2(100)	
Morales și Ersil (1982)	26	14(54)		12(45)
Douville și col. (1978)	6	4(67)		2(33)
Brossman și col. (1982)	15	12(80)		3(20)
Lamm și col. (1983—1985)	30	22(73)		8(27)
DeKernion și col. (1985)	19	13(68)	3(16)	3(16)
Herr și col. (1986)	47	32(68)		15(32)
Kelley și col. (1986)	62	36(58)		26(42)
Schellhammer și col. (1986)	28	20(71)		8(29)

RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial; LR = lipsa răspunsului obiectiv.

În studiile inițiale ale lui Morales și col. (1978), au fost tratați 17 bolnavi cu BCG (tulpina Frapier), administrat săptămînal, timp de 6 săptămîni, în instilații locale (120 mg BCG liofilizat în 50 ml ser fiziologic) și intradermic (5 mg BCG). La 10 din aceștia (59%) s-a obținut un răspuns complet (RC) timp de 31—78 luni. Ulterior, aceste rezultate au fost confirmate de alți autori în trialuri randomizate, cu diferite tulpini de BCG (Tice, Connaught), în diferite doze, cu sau fără administrare concomitentă i.d. (tabelul 7.VI) (Mitchell, 1983; Pinsky și col., 1982; Lum și Torti, 1986). Imunoterapia locală în cancerele superficiale ale vezicii urinare s-a dovedit superioară tratamentului local cu doxorubicină (răspunsuri complete 73% față de 28% la doxorubicină) (Lamm și col., 1985). În plus, administrarea acestei imunoterapii după rezecție transuretrală ridică semnificativ proporția răspunsurilor complete la 65%, de la 8% (Herr și col., 1985). Se pare că administrarea concomitentă i.d. a BCG nu prezintă prea mare importanță; rata RC la bolnavii tratați prin instilații intravezicale plus i.d. de BCG fiind de 65% (15/23) față de 79%

(19/24) la bolnavii fără administrare i.d. (Herr și col., 1985). Cele mai frecvente efecte secundare toxice, (evaluate la 1278 de bolnavi tratați pînă în prezent) au fost: febra și astenia (în 70% din cazuri), cistita (91%) cu disurie (88%) și hematurie (39—58%), sindrom pseudogripal (26%); rareori au fost semnalate infecții pulmonare cu BCG, prostatite sau alterarea funcțiilor hepatice (Lamm și col., 1986).

Rezultate promițătoare au fost obținute prin administrarea intrapleurală a BCG (tulpina Tice, 10^7 unități viabile de bacili) după rezecția unor *tumori pulmonare în stadiul I*, dar negative în stadiile II și III (cancere anaplazice cu celule mari, adenocarcinoame și carcinoame scuamoase) (McKneally și col., 1976—1981). Imunoterapia scade semnificativ frecvența recidivelor: 36,6% (11/30) față de 64% (23/36) la martori și crește semnificativ supraviețuirea medie, de la 24 de luni la 52 de luni (McKneally și col., 1981). Rezultatele par să fie confirmate de Wright și col. (1982) într-un studiu făcut la 136 de bolnavi, dar infirmate de un trial din Anglia și unul multicentric american pe 264 de bolnavi, în care diferențele dintre loturile cu imunoterapie și fără nu au fost semnificative (McGuire și col., 1982; Lowe și col., 1980; Mountain și col., 1981). Unii autori au încercat imunoterapia locală preoperatorie în stadiul I al cancerului pulmonar fie transtoracic, printr-un ac lung, fie prin bronhoscop, obținînd uneori regresii sau necroze ale tumorilor pulmonare. Datele obținute de Holmes și col. (1979) sau Matthay și col. (1979), deși încă preliminare, par să fie încurajatoare.

Eficiența imunoterapiei locale a mai fost constatată în cazul exsudatelor maligne, în *pleurezii și ascite* metastatice. S-a obținut fie dispariția totală, fie diminuarea marcată a lichidului pleural, după administrarea intrapleurală a C. parvum sau OK—432 și prelungirea semnificativă a supraviețuirii bolnavilor (Webb și col., 1978; Cupissol și Serrou, 1979; Fox și col., 1980; Torisu și col., 1984—86; Umesaki și col., 1986). Rezultate similare au fost obținute în ascitele maligne, mai ales din cancerele ovariene avansate, prin instilarea intraperitoneală a C. parvum sau OK—432 (Webb și col., 1978; Mantovani și col. 1981; Bast și col., 1982—1984; Torisu și col., 1984—1986). În plus, la unii din bolnavii tratați în acest mod s-a observat dispariția sau regresia nodulilor metastatici intraperitoneali cu diametrul sub 5 mm (Bast și col., 1984).

Recent au fost raportate rezultate încurajatoare în *cancerul gastric inoperabil* prin injectarea intra- și peritumorală a OK—432 (denumirea comercială Picibanil), și anume regresii tumorale la 32,3% din bolnavi (10 din 31), din care una completă și nouă parțiale (Yoshino și col., 1984; Nakzawa și col., 1986). Se pare că și în această formă de cancer administrarea intralezională este superioară celei sistemice: 47,2% din bolnavii tratați local erau în viață la 6 luni, și 28,6% la 12 luni, comparativ cu 26,9% la 6 luni respectiv 11,5% la 12 luni după tratamentul sistemic.

În concluzie, în marea majoritate a trialurilor clinice făcute pînă în prezent a fost demonstrată eficiența imunoterapiei intralezionale, formă de tratament care asigură un contact între agentul imunomodulator și celulele tumorale. Se pare însă că reacția imună este îndreptată împotriva agentului imunomodulator și nu împotriva celulelor tumorale (a antigenelor tumorale). Din acest motiv, metastazele la distanță nu sînt influențate. E. Klein este de părere că în imunoterapia locală nespecifică

celulele tumorale sînt distruse doar ca simpli spectatori inocenți aflați în vecinătatea unei reacții imune specifice (de hipersensibilitate întîrziată) față de agentul imunomodulator.

7.2.1.2. Imunoterapia sistemică

În imunoterapia activă, nespecifică, sistemică, imunomodulatorul este administrat la distanță de tumoare, de obicei după operația radicală (tumoare reziduală minimă), fie singur, fie asociat cu citostaticele sub formă de *chimioimunoterapie*.

De la început trebuie subliniat faptul că rezultatele terapeutice obținute de diverși autori sînt greu de interpretat, fiind adesea contradictorii sau neconcludente. Au fost publicate rezultate divergente chiar în urma unor trialuri clinice corecte, randomizate, făcute pe număr suficient de bolnavi cu aceeași formă și stadiu al cancerului și cu același imunomodulator, administrat în doze și scheme similare (Mihich și Fefer, 1983). Frecvent au fost raportate inițial rezultate benefice, care nu au fost confirmate ulterior prin testări mai largi, randomizate. De exemplu, într-un studiu nerandomizat făcut de Eilber, Morton și col. în 1976, la 126 bolnavi operați de melanom malign în stadiul I (86 tratați sistemic cu BCG și 42 martori fără imunoterapie) s-a demonstrat scăderea semnificativă a frecvenței metastazelor și creșterea semnificativă a supraviețuirii și a remisiunilor clinice (intervalul de timp fără recidive și/sau metastaze) la lotul tratat sistemic cu BCG. Datele nu au fost confirmate însă de alți autori (Pinsky și col., 1978). Repetînd trialul la 91 bolnavi, pe baze strict randomizate, Morton și col. constată că imunoterapia nu modifică semnificativ incidența metastazelor (41% față de 50% la martori) sau durata remisiunilor clinice (în medie 14,4 luni față de 10,1 luni la martori) (Morton și col., 1980—1981). S-a demonstrat astfel importanța randomizării, necesitatea evaluării comparative a unui lot martor cu același stadiu, vîrstă, sex, factori de risc, localizare a tumorii etc., ca și lotul tratat cu agentul imunomodulator. S-a constatat, în general, că folosirea unor loturi martor „istorice", adică bolnavi cu aceleași forme de cancer tratați anterior trialului în aceeași instituție, duce frecvent la interpretări eronate, la supraestimarea eficienței nu numai a imunoterapiei, ci și a altor modalități noi de tratament.

Testările trebuie făcute pe un număr suficient de mare de bolnavi, pentru a se exclude posibilitatea unor rezultate pozitive întîmplătoare, datorate doar șansei, iar urmărirea cazurilor trebuie făcută pe o perioadă de timp potrivită. Pentru a ilustra aceste afirmații, vor fi date două exemple. În 1973, Israël și Edelstein au arătat că tratamentul cu *C. parvum* în cancerele de sîn avansate are ca efect o creștere semnificativă a supraviețuirii bolnavelor. În alte trialuri ulterioare s-a constatat că supraviețuirea după *C. parvum* crește semnificativ numai dacă se estimează rezultatele la 10 luni, după 11 luni diferența dintre lotul martor și lotul tratat dispare, rămînînd nesemnificativă pînă la peste 2 ani (Pinsky și col., 1977; Hortobagyi și col., 1978; Mayr și col., 1978). Într-un studiu multinațional privind eficiența chimioimunoterapiei în melanoamele maligne avansate (DTIC față de DTIC + BCG) făcut de OMS, au fost rapor-

tate inițial rezultate benefice, în sensul prelungirii semnificative a remisiunilor clinice și a supraviețuirii (Beretta și col., 1978). La încheierea trialului (1982—1986) aceste rezultate nu au fost însă confirmate (Veronesi și col., 1984).

Considerăm că aceste cîteva exemple ilustrează fidel dificultățile întîmpinate în interpretarea corectă a eficienței imunoterapiei sistemice și mai ales a rezultatelor publicate după primele încercări în acest domeniu.

Agenții imunomodulatori utilizați de diverși autori sînt de o mare varietate, dar frecvența cea mai ridicată, în special între anii 1970—1982, o întîlnim la BCG, *C. parvum*, levamisol.

7.2.1.2.1.
B.C.G.

BCG a fost administrat pe diferite căi: (a) cutanată: injectare intradermică (i.d.), scarificare, multipunctură (tehnica *tine*) sau percutan (cu *heaf gun*); (b) perorală (p.o.); (c) intravenoasă (i.v.) și în ultimii ani (d) intralimfatică (i.l.) (imunoterapie regională). Tulpinile de BCG utilizate au fost foarte diferite (Pasteur, Tice, Phipps, Glaxo, Connaught etc.), ca și modul de conservare (proaspete sau liofilizate), ceea ce influențează puternic numărul de germeni vii și implicit efectele imunologice, fapt demonstrat abia în ultimii ani (Mihich și Fefer, 1983; Bennett și col., 1982; MacKaness și col., 1973; Moykr și col., 1980; Fortner și col., 1974; Drăghici și col., 1977—1985). Dozele sau schemele de tratament folosite de diferiți autori sînt extrem de variabile — între 2×10^7 germeni (doză mică) și 6×10^8 germeni (doză mare) — administrați săptămînal, la 2 săptămîni sau lunar, intercalate sau nu de cicluri de chimioterapie. Durata tratamentului de întreținere a fost de asemenea diferită, în funcție de autor: 1—2 ani, pînă la 4 sau chiar peste 4 ani.

Așa cum s-a menționat anterior, în general experimental BCG s-a dovedit eficient în imunoprofilaxia tumorilor (de transplantare, virale sau induse chimic), tratamentul sistemic fiind de obicei ineficient în tumorile constituite, cu excepția anumitor tumori sensibile, atunci cînd imunomodulatorul s-a administrat ca terapie adjuvantă. Uneori s-au obținut chiar facilitări ale creșterilor tumorilor („enhancement"). În pofida acestor limite experimentale, agentul a fost introdus empiric în tratamentul cancerului uman.

Imunoterapia cu BCG a fost încercată aproape în toate localizările și stadiile cancerului; în tumori solide: cutanate (în special în melanoame maligne), bronho-pulmonare, mamare, renale, vezicale, ovariene, ale colonului și rectului, capului și gîtului, precum și în leucemii și limfoame, ca terapie unică postrezecție radicală sau asociată sub formă de chimioimunoterapie.

Primele tentative au fost realizate de Mathé și col., (1969—1978) în leucemii acute limfoide (LAL) la copii, după obținerea remisiunilor clinice prin chimioterapie (deci în tumori reziduale minime). Autorii au administrat BCG proaspăt tulpina Pasteur, prin scarificare, fie ca terapie unică de întreținere, fie sub formă de vaccinuri mixte: celule leucemice alogene amestecate (provenite de la alți copii cu LAL) și omorîte prin iradiere, plus BCG. Primii 20 de bolnavi tratați prin imunote-

rapie au arătat o creştere remarcabilă a supravieţuirii, 40% din ei fiind în viaţă la 10 ani de la începerea tratamentului. Studiile ulterioare, ale aceloraşi autori, făcute pe 100 de cazuri (apoi extinse la 200) au confirmat rezultatele iniţiale: 50% din bolnavi au supravieţuit la 5 ani după imunoterapie (în anumite forme de LAL 80%), din care 25% nu au făcut nici o recidivă (Mathé şi col., 1976—1978). Alţi autori însă nu au confirmat efectele benefice ale imunoterapiei nespecifice cu BCG sau specifice cu vaccinuri mixte (Trialul Concord, 1971; Heyn şi col., 1975; Adrien şi col., 1978; Poplack şi col., 1978). Considerată ineficientă în LAL, această formă de terapie a fost abandonată de majoritatea clinicienilor. În lumina cunoştinţelor actuale, rezultatele negative obţinute de diferiţi autori sînt în parte explicabile. O primă cauză o constituie diferenţa dintre modalităţile chimioterapeutice utilizate. Eficienţa citostaticelor existente în 1969—1971 era incomparabil mai mică decît cea a citostaticelor moderne, ceea ce explică rata ridicată a mortalităţii lotului martor cu LAL din trialul lui Mathé şi col. În plus, prin schemele moderne de polichimioterapie de inducţie urmate de tratamente de întreţinere, proporţia de vindecări în această afecţiune a fost ridicată la peste 70% (deci exact efectul benefic realizat de imunoterapie). Din acest punct de vedere, abandonarea imunoterapiei este justificată cu condiţia ca terapeutul să aibă la dispoziţie toate citostaticele necesare, în doze suficiente şi mai ales să poată menţine în viaţă bolnavii, extrem de susceptibili la infecţii, pînă la refacerea măduvei oaselor după aplazia indusă de chimioterapie. A doua cauză a lipsei de eficienţă a celorlalte trialuri clinice în LAL o constituie doza necorespunzătoare de germeni viabili din preparatele de BCG utilizate. S-a constatat că toţi autorii au folosit sub 1% din doza originală a lui Mathé în privinţa numărului de germeni vii (Mihich şi Fefer, 1983). Abia în ultimii ani s-a demonstrat incontestabil că eficienţa imunoterapiei depinde hotărîtor de doza utilizată, de numărul de germeni viabili capabili să se înmulţească *in vivo* (Bennett şi McKneally, 1982; Hanna şi Hoover, 1985).

S-a menţionat acest exemplu pentru a se arăta cît de greu interpretabile sînt rezultatele sutelor de trialuri cu BCG publicate de diferiţi autori. Trăgînd o concluzie în privinţa imunoterapiei sistemice cu acest imunomodulator, se poate afirma că în multe trialuri, dar nu în toate, au fost constatate creşteri semnificative ale frecvenţei remisiunilor clinice, ale intervalului liber lipsit de semne de recidive sau metastaze, precum şi ale supravieţuirii bolnavilor. Deşi în unele trialuri diferenţele în evoluţia bolii dintre loturile martore şi tratate nu au fost semnificative, rezultatele obţinute prin utilizarea BCG nu au fost inferioare celor constatate prin metodele clasice, convenţionale. În majoritatea trialurilor s-a consemnat o tendinţă de creştere a supravieţuirii bolnavilor, în special la administrarea BCG pe termen lung („long-term BCG") (Miyazawa şi col., 1981; Takita, 1983). Limita majoră a terapiei o constituie efectele toxice secundare.

Deşi în cazul imunoterapiei sistemice, în special la administrarea percutană, acestea sînt mai reduse comparativ cu tratamentul local, ele nu au putut fi tolerate totdeauna de bolnavi, necesitînd uneori sistarea terapiei. Au fost semnalate reacţii inflamatorii locale, limfadenite, abcese şi ulceraţii greu vindecabile sau boală generalizată. Din aceste motive s-a

încercat utilizarea unor derivați de BCG, în speranța unei toxicități mai reduse, ca: MER, CWS, PPD, peptidoglicani etc. În general, fenomenele toxice secundare la MER au fost intense: frison, febră și reacții inflamatorii locale, iar efectele terapeutice inferioare celor ale BCG (Aisner și col., 1980; Moertel și col., 1978; Richards și col., 1979; Bedikian și col., 1980; Higgins și col., 1984).

7.2.1.2.2.
Corynebacterium parvum

Corynebacterium parvum *(C. parvum)* oferă avantajul că poate fi utilizat sub formă de bacterii omorîte, evitînd astfel pericolul infecțiilor sistemice cu acest agent. Ca și în cazul BCG, dozele și schemele de tratament utilizate de diverși autori au fost variate: intravenos (i.v.), subcutanat (s.c.), intramuscular (i.m.), intracavitar, cu frecvențe și durate diferite.

Spre deosebire de cercetările experimentale care au demonstrat eficiența *C. parvum* în imunoprofilaxie, dar și terapeutic după chimioterapia citoreductivă, rezultatele clinice sînt neconcludente și contradictorii. Agentul imunomodulator a fost introdus în terapie în urma rezultatelor bune publicate de Israël și Halpern (1972—1975), obținute într-un trial pe 414 cazuri cu forme avansate de cancere. Autorii au semnalat prelungirea semnificativă a supraviețuirii, la bolnavii imunocompetenți, prin tratamentul cu *C. parvum* după chimioterapie. Ulterior au fost inițiate numeroase trialuri în Europa și SUA pentru aprecierea eficienței imunoterapiei cu *C. parvum* în cancere pulmonare, mamare, ovariene, de colon și rect, de col uterin, cap și gît, în melanoame și leucemii. Spre deosebire de tratamentul local, imunoterapia sistemică nu a dat, în general, rezultatele scontate.

De exemplu, în cancerele pulmonare, localizare considerată inițial sensibilă la *C. parvum* datorită rezultatelor publicate de Israël, Dimitrov și col., Björnsson și col. (1976—1978), nu s-au putut demonstra efecte benefice (tabelul 7.VII). Au fost descrise chiar deteriorări semnificative ale evoluției unor cancere bronho-pulmonare epidermoide în stadiul I și II (Stjernsward și col., 1980).

Unii autori susțin că injectarea i.v. a imunomodulatorului este mai eficientă, dar a fost abandonată din cauza efectelor toxice: frisoane și febră ridicată (la 93% din cazuri), modificări tensionale: hipertensiune (76%), hipotensiune (39%), cefalee intensă (71%), grețuri și vărsături (35—55%), uneori fenomene anafilactice accentuate, tulburări respiratorii, cianoză, colaps. La administrarea s.c. fenomenele secundare sînt mai puțin marcate (frisoane, febră), dar apar reacții inflamatorii intense la locul injectării, urmate în 41% din cazuri de ulcerații. După tratamentul intraperitoneal au fost semnalate frecvent dureri abdominale intense, frisoane, febră și, mai rar, infecții sau hemoragii (Bast și col., 1984; Bittner, 1984). Din aceste motive, tratamentul cu *C. parvum*, ca și cu BCG, poate fi aplicat doar de medici cu experiență în imunoterapie (Holmes, 1979; Mathé, 1976; Morton și Goodnight, 1980).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 7.VII

Rezultatele obținute prin imunoterapie nespecifică sistemică în cancerele pulmonare la diferite trialuri. Comparație între diferiți agenți: C. parvum (CP), BCG terapie unică postoperatorie sau adjuvantă, MER, Levamisol și Thymosin fracțiunea 5 (Takita, 1983; Amery, 1983; Mihich și Fefer, 1983)

Nr. bolnavi în trial	Tratament	Doză/rută	Comentarii	Semnific. statistică	Autorul și anul
0	1	2	3	4	5
	C. PARVUM				
60*	Polichimio ± CP	4 mg s.c.	Crește supraviețuirea bolnavilor la 18 luni de la 0% la 24%. Trial nerandomizat	SS †	Israël și Halpern, 1972
143**	Polichimio ± CP	4 mg s.c.	Crește supraviețuirea medie 9,8 luni față de 5,6 luni ($p < 0{,}001$)	SS	Israël, 1976
38	Polichimio ± ± CP	3,5 mg s.c.	Ineficiența imunoterapiei	NS †	Chahinian și col., 1978
51	Polichimio ± CP	0,25–3 mg i.v.	Crește supraviețuirea medie la 28 săptămîni față de 20 săptămîni ($p < 0{,}05$)	SS	Bjornsson și col., 1978
66	Polichimio ± CP	4,2 mg s.c.	Tendință de creștere a supraviețuirii 11 luni față de 7 luni ($p < 0{,}06$)	NS	Dimitrov și col., 1978
44	Polichimio ± CP	2 mg/m^2 s.c.	Nu influențează supraviețuirea	NS	Issell și col., 1978
48	Polichimio ± CP	2,5 mg/m^2 i.v.	Ineficient. La 10/19 bolnavi efecte toxice necesitînd întreruperea tratamentului	NS	Sarna și col., 1978
31	Polichimio ± CP	0,25–4 mg i.v.	Supraviețuirea medie crește față de martori.	NS	Moayeri și col., 1979
	BCG — TERAPIE UNICĂ				
55 I,II§	BCG (scarificare)	5×10^8	Crește supraviețuirea la 3 ani de la 25% la 60%	SS (st. I)	Pouillard și col., 1977
29 II	± BCG (scarificare)	$1{,}6 \times 10^8$	Crește supraviețuirea la 1 an de la 0% la 31%	SS	Jansen și col., 1978
43 I,II	± BCG (multipunctură)		Crește supraviețuirea la 2 ani de la 3,8% la 77%	SS	Mineo și col., 1978
40 I-III	± BCG (multipunctură)	$2{,}4 \times 10^8$	Crește supraviețuirea la 2 ani de la 68% la 100%		Miyazawa și col., 1979
92 I,II	± BCG (i.d. multipunctură)	$4-9 \times 10^5$ $2-25 \times 10^5$	Nu modifică supraviețuirea decît în cancerul nediferențiat	NS	Millar și col., 1980
38 I, II	± BCG (multipunctură)	$3-5 \times 10^8$	Crește intervalul liber la 2 ani 72% față de 43%, bolnavi fără boală	SS (st. I)	Perlin și col., 1980
	BCG — IMUNOTERAPIE ADJUVANTĂ				
76*	Polichimio ± BCG (scarificare)	5×10^8	Ineficient	NS	Holoye și col., 1978
254*	Polichimio ± BCG (scarificare)	5×10^8	Ineficient	NS	McCracken și col., 1980

0	1	2	3	4	5
31	Rx ± BCG (i.d.)	1–2 × 10^8	Crește supraviețuirea de la 33 la 52 săptămîni	SS	Kerman și col., 1977
55	Rx ± BCG (i.d., scarificare)	10^8	Crește supraviețuirea la 2 ani de la 14% la 24%	NS	Warren și col., 1977
75	Rx ± BCG (i.d.)	0,1 mg	Tendință de îmbunătățire a stării generale	NS	Anthony și col., 1978
60	Polichimio ± BCG (i.d.)	10^8	Ineficient	NS	Sarna și col., 1978
	MER				
51	Polichimio ± MER	1 mg i.d.	Tendință de creștere a supraviețuirii	NS	Robinson și col., 1977
48	Polichimio ± MER	1 mg i.d.	Ineficient	NS	Bjornsson și col., 1978
38	Polichimio ± MER	1 mg i.d.	Ineficient (crește toxicitatea)	NS	Aisner și col., 1980
103	Polichimio ± MER	0,4 mg i.d.	Efecte toxice	NS	Richards și col., 1981
	LEVAMISOL (L)				
211 I,II	Operație ± L	150 mg, 3 zile la 2 săptămîni	Crește proporția bolnavilor fără recidive/meta de la 61% la 72%	NS	Amery și col., 1978
92 I,II	Operație ± L	2,5 mg/kg (> 80 mg/m²)	Idem — de la 50% la 75%, supraviețuirea de la 56% la 85%	SS	Amery și col., 1979
51 I,II	Postop. ± L	100 mg/m² (2 zile/săpt).	Nu influențează supraviețuirea	NS	Van Houtte și col., 1980
23 III	Conv*** ± L	50 mg (2 zile/săpt.)	Nu influențează supraviețuirea	NS	Chahinian și col., 1977
273 I–III	Conv. ± L (nu sînt incluși martorii)	150 mg (3 zile la 2 săpt).	Crește semnificativ supraviețuirea în 3 din 4 trialuri	SS	Anthony și col. 1979; Okayasu și col., 1980; Amery și col., 1981; Ota și col., 1981
127 I–III	Conv. ± L (nu sînt incluși martorii)	150 mg (2 zile pe săpt.)	Din 3 trialuri 1 pozitiv, 1 tendință de creștere a supraviețuirii, și nu influențează (asociat cu BCG)		Pines, 1980; Szafransky, 1981; Wright și col., 1982
	THYMOSIN (T) FRACȚIUNEA 5				
55*	Polichimio ± T 5	20–60 mg/m²	Crește semnificativ supraviețuirea la doză mare, de la 243 zile la 424 zile	SS	Cohen și col., 1979
42	Iradiere (operație) ± Tα1	900/μg/m²	Crește semnificativ supraviețuirea și intervalul fără recidive la bolnavii cu rezecții paliative	SS	Schulof și col., 1985

* — Cancer pulmonar cu celule mici;
** — Cancer pulmonar cu celule scuamoase;
§ — Stadiul bolii.
*** — Tratament convențional;
† — SS = Statistic semnificativ; NS = nesemnificativ statistic.

7.2.1.2.3.
Levamisol

Levamisol este un produs sintetic (izomerul levogir al tetramisolului), neantigenic, folosit inițial în tratamentul antihelmintic. Ulterior s-a constatat experimental că preparatul are efecte imunostimulatoare în vaccinarea cu *Brucella abortus* (Renoux și Renoux, 1971), ca și în creșterea rezistenței organismului la infecțiile cu numeroase bacterii, virusuri sau protozoare. Tot experimental s-a demonstrat eficiența levamisolului în unele cancere, ca adjuvant după terapia citoreductivă cu citostatice sau prin iradiere (Chirigos și col., 1973—1977; Renoux și Renoux, 1972—1975). Spre deosebire de imunomodulatorii descriși anterior, efectul levamisolului este de readucere la normal, dar nu peste normal, a reacțiilor imune deprimate, în special a imunității mediate celular: creșterea limfocitelor T și a răspunsului acestora la mitogeni și aloantigene, creșterea citotoxicității limfocitelor, intensificarea producerii de mediatori (limfokine) și inducerea producerii de interferon, creșterea chemotaxiei și fagocitozei polimorfonuclearelor și a macrofagelor, scăderea numărului de limfocite nule și B, scăderea nivelurilor de complexe imune circulante și a proteinelor de fază acută, dar neinfluențarea nivelului imunoglobulinelor serice (Symoens, 1978). Toate aceste acțiuni ale levamisolului îl recomandă ca agent util în imunoterapia restaurativă, nu în cea activă nespecifică, așa cum a apărut pînă acum în majoritatea monografiilor.

Levamisolul a fost utilizat în clinică mai ales după iradiere sau citostatice, în diferite localizări și stadii ale cancerului, cu rezultate inconstante: cancere mamare, pulmonare, gastrointestinale, ale capului și gîtului, vezicii urinare, melanoame maligne, leucemii și limfoame, mielom multiplu etc. Ca și în cazul aplicării terapeutice a celorlalți imunomodulatori se constată o mare variabilitate în schemele terapeutice: 150 mg/zi ca doză unică sau divizată, 3 zile consecutiv la 2 săptămîni sau la o săptămînă; 2 zile consecutiv la o săptămînă etc., timp de 1—60 de luni. Studiile din ultimii ani au demonstrat că efectele terapeutice sînt dependente de doză și ritmul administrării: doza optimă eficace este de 2,5 mg/kg/zi, sau aproximativ 100 mg/m^2 suprafață corporală/zi, (deci 150 mg constituie o doză insuficientă la persoanele peste 70 kg), timp de 3 zile consecutive, la 2 săptămîni (Amery și col., 1978—1983). Deoarece medicamentul nu afectează direct celulele tumorale, administrarea lui ca monoterapie este ineficientă, rezultate pozitive fiind obținute numai după tratament citoreductiv (în special după iradiere și/sau citostatice), mai ales la bolnavi imunodepresați cu prognostic nefavorabil.

Levamisolul a fost introdus în imunoterapia oncologică mult mai tîrziu, comparativ cu BCG și *C. parvum* și probabil din acest motiv conducerea trialurilor (randomizare, urmărire etc.) a fost realizată în condiții mai bune. Primele rezultate pozitive au fost publicate de Rojas și col. (1976) din Argentina, în cancerul mamar stadiul III, după cobaltoterapie. Într-un studiu realizat pe 43 de cazuri (20 tratate cu levamisol, 23 martori cu placebo), autorii au constatat prelungirea semnificativă a intervalului liber fără metastaze (22,5 luni față de 8,9 luni) și a supraviețuirii bolnavelor; după 30 de luni 90% din bolnavele tratate cu levamisol erau în viață, față de 35% din cele cu placebo (supraviețuire medie 41,5

luni, respectiv 22 de luni la martore). La 42 de luni de la începerea trialului, 23,9% din bolnavele tratate cu levamisol erau fără metastaze, în timp ce în lotul martor toate bolnavele erau decedate cu metastaze. În privința localizării metastazelor nu s-au constatat diferențe semnificative între cele două loturi, cu excepția metastazelor pulmonare, a căror frecvență este semnificativ mai mare la bolnavele tratate cu levamisol: 61,5% (8 din 13) comparativ cu martorele — 21,7% (5 din 23) (Rojas și col., 1978).

Eficiența acestei forme de imunoterapie în cancerul mamar avansat a fost confirmată ulterior în 6 din 10 trialuri randomizate. Schema optimă pare să fie 3 zile consecutiv la 2 săptămîni, prin care la 3 din 3 trialuri au fost obținute rezultate benefice statistic semnificative (Galvez, 1978; Olivari și col., 1979; Stephen și col., 1982). În cazul administrării levamisolului 2 zile consecutiv săptămînal, așa cum s-a făcut în celelalte 7 trialuri, rezultatele sînt neconcludente: în 3 au fost obținute rezultate semnificativ mai bune comparativ cu martorii (Klefström, 1978; Hortobagyi și col., 1978; Klefström și col., 1982), în 2 o îmbunătățire evidentă dar nesemnificativă statistic și în 1 deteriorarea semnificativă a evoluției bolnavelor (Brincker și col., 1980).

Rezultate contradictorii au fost comunicate și în cancerele pulmonare (tabelul 7.VII), colo-rectale, ale capului și gîtului sau în melanomul malign. În ultimii ani au fost raportate rezultate benefice în leucemii acute (LAL și LAM) și în mielom, după inducerea regresiei complete cu citostatice (Pavlovsky și col., 1982; Wiernik și col., 1980; Salmon și col., 1982).

Efectele secundare sînt moderate sau ușoare, necesitînd rareori întreruperea tratamentului: greață (8% din cazuri), vărsături (3,8%), anorexie (1,2%), tulburări senzoriale (4,1%), cefalee (2%), insomnii (1,2%), eritem cutanat (2%), reacții febrile (3,1%) (Pineals, 1978), a căror frecvență nu diferă însă semnificativ de cea observată la martorii tratați cu placebo. Singura complicație severă este agranulocitoza, care apare însă mai frecvent la bolnavii tratați pentru poliartrită reumatică decît la canceroși. Într-o trecere în revistă a 2635 de pacienți cu diferite localizări ale cancerului, tratați pînă în 1983 cu levamisol, agranulocitoza a fost semnalată la 38 de cazuri (1,44%), din care 2 mortale (prin infecții). La restul bolnavilor (36) s-a obținut o revenire completă la normal după sistarea tratamentului. Frecvența agranulocitozei a fost mult mai mare în Finlanda (21 de cazuri), țară în care populația are un risc crescut la această complicație chiar după alte medicamente, ca și la administrarea timp de 2 zile consecutiv săptămînal: 36 cazuri din 1156 tratate (3,1%) față de administrarea 3 zile consecutiv la 2 săptămîni: 1 din 1102 (0,1%) (Amery și Butterworth, 1983).

După aproximativ 15 ani de imunoterapie activă nespecifică nu s-a putut ajunge la concluzii definitive. Deși majoritatea agenților utilizați par să prelungească supraviețuirea, durata remisiunilor clinice și să scadă incidența metastazelor la unii bolnavi, aceste efecte sînt inconstante și nereproductibile. În plus, administrarea îndelungată a unor produse microbiene poate să aibă rezultate inverse și anume inducerea unei anergii în locul imunostimulării scontate (Bennett și col., 1978—1980; Coates și col., 1979). Principala limită în tratamentul cu agenți microbieni o constituie efectele toxice secundare. În ultimii ani se fac cercetări intense

în direcția izolării și purificării unor fracțiuni microbiene cu efecte imunomodulatoare similare, dar cu toxicitate mai mică, care să îmbunătățească toleranța la imunoterapie. Aceste preparate, fie realizate din microorganisme, fie sintetice, denumite imunomodulatori de generația a doua, sînt intens studiate experimental și în trialuri clinice de faza I (care cuprind farmacocinetica, stabilirea dozelor toxice, efectele imunomodulatoare, efecte antitumorale, dozele optime). Așa cum s-a mai menționat anterior, efectul imunomodulator al unor preparate sau extracte microbiene cu moleculă mică s-a dovedit inferior celui obținut prin administrarea bacteriilor întregi. Experimental s-a putut însă obține o creștere marcată a eficienței prin incapsularea acestor preparate în microvezicule formate din mai multe straturi lipidice (MLV), denumite și lipozomi (Fidler și col., 1982—1984; Sone și col., 1984). Deoarece studierea acestor agenți este încă în curs, eficiența lor în imunoterapia cancerului nu este stabilită. Din imunomodulatorii în cercetare menționăm: MDP și derivații ei sintetici, CWS, Picibanil, Lentinan, Glucan, Bestatin, Azimexona, Tuftsin, OK—432,Forphenicinol, Isoprinosin Tiloron, MVE—2, SPG, PSK și polinucleotidele sintetice (poli I : C, poli ICLC), compuși intens studiați în multe centre medicale din lume.

7.2.2. Imunoterapia activă specifică

Imunoterapia activă specifică a fost preconizată pornind de la ipoteza că unele tipuri de celule canceroase sînt imunogene, deci generează o reacție imună, dar că această reacție nu este suficient de puternică pentru a distruge tumoarea *in vivo*. Inocularea acelorași celule tumorale în alte zone (intradermic, subcutanat etc.) ar putea să stimuleze reacția imună, să o amplifice pînă la nivelul necesar distrugerii tumorii originale. Teoretic, această formă de imunoterapie are șanse superioare de reușită, avînd în vedere specificitatea agentului imunizant. Cauza majoră a rarității trialurilor clinice o constituie dificultatea obținerii celulelor tumorale pure, lipsite de contaminare cu celule de susținere, vasculare, reactive etc., care formează peste 50% din celularitatea tumorilor *in vivo*.

In prepararea celulelor tumorale se ține seama de criterii evidențiate experimental și clinic.

a) Celulele izolate din tumoare trebuie să-și mențină antigenicitatea inițială sau chiar să se obțină o creștere a antigenicității lor, fie prin demascarea unor antigene criptice, fie prin introducerea unor antigene noi.

b) Celulele vii sînt mult mai eficiente în inducerea unui răspuns imun, comparativ cu celulele moarte. Din nefericire, dacă se utilizează celule vii, există pericolul diseminării bolii, a apariției unor noduli tumorali la locul inoculării acestor celule. Utilizarea celulelor tumorale alogene (provenite de la alți bolnavi) nu exclude complet acest pericol, deoarece densitatea antigenelor de histocompatibilitate HLA este în general mai mică la celulele canceroase și, în condițiile de imunodepresie ale bolnavilor, ele se pot dezvolta în pofida barierelor de histocompatibilitate.

c) Celulele trebuie să fie lipsite de materiale blocante (complexe imune, anticorpi), deoarece acestea împiedică obținerea unui răspuns imun. Materialele blocante cresc progresiv, pe măsură ce tumoarea se dezvoltă, fiind în cantități sporite în recidive și metastaze (Hollinshead, 1978). În plus, nivelurile acestor blocanți diferă de la o tumoare la alta, chiar în cazurile tumorilor cu aceeași localizare și tip histologic.

d) Preparatele celulare ar trebui să nu elibereze antigene solubile, care se știe că blochează reacțiile imune. Din acest motiv au fost încercate diverse procedee de fixare a antigenelor tumorale pe membrana celulară, prin diferite tratamente chimice *in vitro* (glutaraldehidă, formolizare, hemisuccinat de colesterol etc.).

e) Este imperios necesară izolarea și prepararea unui număr mare de celule tumorale, suficiente pentru administrări repetate, precum și menținerea viabilității acestor celule pe o perioadă lungă de timp. Ultimul deziderat poate fi atins fie prin crioprezervare (conservare la temperaturi foarte joase, în jur de —190°C), fie prin cultivarea celulelor *in vitro*.

În trialurile clinice au fost încercate numeroase variante: cu celule canceroase autologe (proprii) sau alogene (de la alți bolnavi), inactivate, modificate antigenic sau nu, precum și antigene izolate din celule tumorale (tabelul 7.VIII).

TABELUL 7.VIII

Modalități de abordare a imunoterapiei active specifice în cancer (experimental și clinic)

1. Celule tumorale:
   1.1. Proveniența:
      a) Autologe (de la bolnavul în cauză) crioprezervate sau cultivate *in vitro*:
      b) Alogene (de la alți bolnavi), crioprezervate, cultivate *in vitro*, linii celulare stabilizate.
   1.2. Forma de prelucrare:
      a) Vii, intacte sau inactivate (incapabile să se înmulțească) prin iradiere, citostatice;
      b) Prelucrate *in vitro* pentru creșterea imunogenicității:
         — fixarea antigenelor pe membrană sau demascarea antigenelor (glutaraldehidă, formolizare, hemisuccinat de colesterol, neuraminidază etc.);
         — cuplarea chimică cu alte antigene mai imunogene (gammaglobulină de iepure, PPD, antigen de *Candida albicans* etc.);
         — infectarea cu virusuri care modifică antigenicitatea celulelor (virusul bolii Newcastle, vacciniei etc.) denumite oncolizante.

2. Extracte celulare:
   a) Preparate de membrane celulare.
   b) Antigene tumorale izolate și purificate.

7.2.2.1.
Imunoterapia cu celule tumorale

(a) *Celule tumorale autologe:* vii, ca atare sau mai frecvent inactivate, deci incapabile să prolifereze. Celulele autologe ar fi teoretic ideale în lumina cunoștințelor actuale de imunologie tumorală. Cercetările din ultimii ani au relevat existența unor antigene unice, specifice pentru fiecare tumoare a fiecărui bolnav (Old, 1981).

Din acest motiv, utilizarea celulelor autologe ar permite obținerea unui răspuns imun cu specificitate ridicată și ar evita reacțiile față de antigenele de histocompatibilitate (HLA) străine. Din punct de vedere practic, acest mod de abordare prezintă cîteva dezavantaje. În primul rînd, tumoarea trebuie să fie voluminoasă, pentru a se obține un număr suficient de celule tumorale. Din nefericire, bolnavii cu tumori voluminoase sînt în stadii avansate și nu răspund la imunoterapie. În al doilea rînd, s-a observat că folosirea metastazelor ca sursă de celule canceroase pare să fie improprie, deoarece în cursul evoluției bolii are loc adesea o modificare a antigenicității celulelor, celulele din metastaze fiind antigenic diferite de tumoarea primară. Se pare că, spre deosebire de celulele din tumoarea primară, care sînt capabile să inducă un răspuns imun, celulele din metastaze nu numai că nu induc răspunsuri imune, dar au capacitatea de a inhiba chiar aceste răspunsuri (Hollinshead și col., 1978—1982; Parmiani și col., 1985).

În imunoterapia activă specifică sînt importante antigenele de pe suprafața celulelor, deoarece acestea sînt implicate în reacțiile imune de citotoxicitate (adică de distrugere a celulelor). Cu ele interacționează atît celulele efectoare, cît și anticorpii implicați în citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi (ADCC) (vezi cap. „Imunologia tumorilor“ în Cancerologie vol. I).

Din acest motiv se evită metodele care distrug celulele tumorale și determină eliberarea unor antigene intracelulare (de exemplu îngheț-dezgheț). Aceste antigene provoacă apariția unor anticorpi care nu intervin în reacțiile de citotoxicitate tumorală și prin urmare nu provoacă distrugerea celulelor maligne. În schimb, ei pot să inducă reacții anafilactice sau nefropatii prin complexe imune. Adesea, prin utilizarea unor astfel de metode de prelucrare s-au obținut facilitări ale creșterii tumorilor (Likhite și Halpern, 1973).

b) *Celule tumorale alogene* — uneori celulele provenite din tumori de același tip, dar de la persoane diferite, posedă antigene tumor-asociate comune (de exemplu melanoame, osteosarcoame, leucemii). Teoretic, aceste celule ar putea stimula mai puternic reacțiile imune antitumorale, deoarece posedă antigene de histocompatibilitate (HLA) străine. Pentru că aceste antigene sînt puternice, ele sînt recunoscute de primitor și ar putea să inducă o reacție de respingere sau de citotoxicitate mai riguroasă.

Ca și în cazul celulelor autologe, după prelevarea chirurgicală celulele trebuie menținute viabile și inactivate. Unii autori au folosit linii celulare stabilizate, cultivate *in vitro*, provenite din tumori de același tip. Avantajele acestor celule constau în posibilitatea menținerii lor timp îndelungat în cantitățile dorite și în eliminarea pericolului factorilor blocanți (anticorpi blocanți sau complexe imune) (Mastrangelo și col., 1978; Cassel, Murray și col. 1977—1983; Wallack și col., 1977—1986; Livingston și col., 1983; Roth și col., 1979). Dezavantajul major este posibilitatea modificării antigenicității celulelor prin cultivarea prelungită *in vitro*.

Dat fiind pericolul inducerii unor tumori noi prin injectarea celulelor vii, în majoritatea cazurilor celulele sînt prelucrate *in vitro* în așa fel, încît să rămînă vii (metabolic active), dar incapabile să se dividă, adică inactivate. Inactivarea se obține prin metode fizice sau chimice. Cele mai

utilizate au fost: iradierea (5000—20.000 R) sau tratarea cu mitomicină C.

Unii cercetători au încercat să sporească imunogenicitatea celulelor maligne prin diferite tratamente chimice *in vitro;* în acest scop, cercetările au urmărit trei direcții principale: 1. fixarea antigenelor pe membrana celulelor maligne, cunoscut fiind faptul că aceste celule își pierd adesea antigenele printr-un fenomen de dezlipire și exfoliere, sau demascarea antigenelor ascunse; 2. prin cuplarea chimică cu alte antigene mai puternice, sau 3. prin infectarea celulelor cu virusuri. Ultima metodă are ca scop creșterea imunogenicității „slabe" a celulelor tumorale prin alăturarea la suprafața acestora a unor antigene puternice, cum sînt cele virale (Lindenmann, 1974) (tabelul 7.VIII).

α. *„Demascarea" antigenelor tumorale* se poate face prin tratarea celulelor cu enzime proteolitice (papaină, tripsină) sau care hidrolizează glucidele (neuraminidază). Cele mai bune rezultate experimentale și clinice au fost obținute cu neuraminidaza vibrionului holeric (NVH) (Simmons și Rios, 1975; Seigler și col., 1979; Fisher și col., 1981; Sedlacek și col., 1977; Bekesi, Holand și col., 1975, 1978; Rosato și col., 1976). S-a mai încercat fixarea antigenelor prin procedee blînde, care să nu modifice antigenicitatea originală, ca: formolizare ușoară,, tratare cu glutaraldehidă, hemisuccinat de colesterol (care face mai rigidă membrana) etc. (tabelul 7.IX).

β. *Antigene* noi pot fi introduse prin cuplarea chimică a celulelor cu un agent microbian (exemplu *Bordetella pertussis)* sau cu un alt antigen puternic (albumină serică bovină, concanavalina A, gammaglobulină de iepure, compuși sintetici: metacrilat sau derivați de metacrilat.

γ. O altă metodă de modificare a antigenicității celulelor tumorale este *infectarea in vivo sau in vitro cu virusuri* nepatogene pentru om, ca: virusul stomatitei veziculare, vaccinia, gripal, al bolii Newcastle (oncolizate) etc. Se pare că virusurile care se eliberează prin înmugurire pe membranele celulelor tumorale le modifică antigenele de transplantare specifice tumorale (TSTA) (Lindermann și Klein, 1967; Czaikowski și col., 1967; Green și col., 1967; Wallack și col., 1977—1986; Murray și Cassel, 1977—1983; Takita și col. 1978—1983).

Celulele tumorale, modificate, sau nu, au fost administrate cu diferiți adjuvanți sub forma unor *„vaccinuri mixte"*. Ca adjuvanți au fost utilizați diferiți agenți menționați și la imunoterapia nespecifică: BCG, tuberculină, Adjuvant Freund Complet (AFC), *C. parvum,* MER, PPD, antigen de *Candida albicans,* copolimeri de piran, PHA etc. Rezultatele obținute experimental diferă considerabil, în funcție de agentul utilizat și de modelul experimental. Rezultatele clinice obținute pînă în prezent cu această formă de imunoterapie sînt în general neconcludente. Ele depind de tipul de cancer și de extinderea bolii. Nu au fost obținute rezultate în tumorile mari și/sau cu metastaze, dacă după rezecția chirurgicală persistă peste un anumit număr de celule tumorale sau dacă metastazele depășesc stadiul de metastaze microscopice (Simmons și col., 1978). Rezultate încurajatoare au fost obținute prin administrarea unor vaccinuri mixte (formate din celule tumorale inactivate și BCG, *C. parvum* sau adjuvant Freund), dar numai în anumite forme sau localizări ale cancerului: unele forme de leucemii limfatice acute (Mathé, 1976, 1978), în leucemiile

TABELUL 7.IX

Metodele folosite pentru modificarea celulelor tumorale și creșterea antigenicității lor (Prager, Gordon și Baechtel, 1976)

Fizice Iradiere (X, UV, gamma) Încălzire pH-nefiziologic Omogenizare și dezagregare Omogenizare și izolare de organite celulare Fantome și fragmente de membrană Antigene de membrană solubilizate (prin sonicare, extracție cu detergenți, digestie parțială) *Reactivi ai grupărilor sulfhidril* Iodacetat, iodacetamidă, N-etil-maleimidă, p-hidroximercuribenzoat *Proteaze* Tripsină, colagenază, papaină, bromelaină, ficină, pancreatină, chimotripsină *Alterări biologice* Oncoliză virală, Hibridizare celulară	**Reactivi pentru glucide** Neuraminidază, hialuronidază, beta-glucozidază, beta-glucuronidază, concanavalina A, fitohemaglutinina (PHA), periodat de sodiu *Reactivi pentru grupările amino* Formaldehidă, anhidrida acetică, acid nitros, fluorodinitrobenzen, 1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzen, diketene, glutaraldehida *Reactivi pentru acizi nucleici* Mitomicina C, bromodezoxiuridină, iododezoxiuridină, coloranți nucleari + lumină, ribonuclează *Diverși* Leucocite umane normale dinitrofenilate, proteine străine, azot-muștar, azot-muștar-N-oxid, polipropilenimină, acid p-aminobenzoic diazotat, metacrilat, derivați de metacrilat.

mieloide acute (Powles și col., 1973; Reizenstein, și col., 1978; Freeman și col., 1975; Bekesi și Holland, 1982; Holland și col., 1978), unele tipuri de sarcoame (Rosato și col., 1976; Green și col., 1976; Sinkovics și col., 1978), melanoame maligne (Jawell și col., 1976; Seigler și col., 1979), în cancerele epidermoide bronhopulmonare (Stewart și col., 1976; Takita și col., 1976, 1978) sau în cancerele renale (McCune și col., 1981). În aceste localizări imunoterapia activă specifică a dat rezultate numai în cancere reziduale minime, deci după chimioterapia citoreductivă sau după rezecția tumorilor. În majoritatea tumorilor solide, această metodă de tratament imunologic a furnizat rezultate contradictorii, adesea negative (adică nu s-au obținut prelungiri ale remisiunilor și/sau a supraviețuirilor), probabil și datorită faptului că în majoritatea studiilor au fost tratați bolnavi cu metastaze extinse. Uneori, după imunoterapie specifică au fost observate chiar stimulări ale creșterii tumorilor sau a metastazelor, iar la cazurile la care s-au utilizat celule tumorale alogene, fenomene anafilactice (McIllmurray și col., 1977; Hedley și col., 1978).

Am arătat anterior dificultățile în aprecierea eficienței imunoterapiei active specifice și nespecifice în leucemia acută limfatică (Mathé, 1976—1978). Un exemplu, de tumoare solidă este melanomul malign, una din formele de cancer intens studiată, dată fiind rata redusă de răspuns la chimioterapie (aproximativ 20% din cazuri) (tabelul 7.X). Studiile inițiale efectuate de Jewell și col. (1976) au arătat eficiența imunoterapiei active specifice în melanomul malign în scăderea frecvenței recidivelor (în stadiul II) și în prelungirea supraviețuirii (în stadiul II și III) comparativ însă cu un lot istoric. Ulterior aceste rezultate au fost confirmate de Seigler și col. (1979) într-un trial pe 719 bolnavi, efectuat cu celule autologe

sau alogene tratate cu neuraminidază de vibrion holeric (NVH) şi BCG (vaccinuri mixte). În toate celelalte studii randomizate nu s-au obţinut însă beneficii nici în stadiile incipiente, nici în cele avansate (tabelul 7.X). Rezultate preliminare încurajatoare au fost obţinute prin utilizarea oncolizatelor atît în cazul melanoamelor (Wallack şi col., 1981—1986; Cassel şi

TABELUL 7.X

Trialurile clinice recente de imunoterapie activă specifică în melanomul malign

Stadiul bolii	Tipul de imunoterapie	Rezultate	Autor
II, III	CT§ — NVH**	SS*	Jawell şi col., 1976
III (R)	CT + BCG ± chimioterapie	NS*	Newlands şi col., 1976
III (R)	CT alogene iradiate + BCG ± ± polichimioterapie	NS	Mastrangelo şi col., 1977—1978 şi
III	CT autologe iradiate + BCG		Laucius şi col., 1977—1978
		NS	Marton şi colab., 1980
II (R)	CT cultivate *in vitro* + BCG	SS	Eliber şi col., 1977—1978 şi
II, III (R)	CT alogene iradiate + BCG ± ± chimioterapie	NS	Hedley şi col., 1977—1978
II (R)	CT autologe iradiate + BCG	NS	McIllmurray şi col., 1977
III (R)	CT autologe-NVH + BCG ± ± chimioterapie	NS	Simmons şi col., 1978
II, III (R)	CT autologe-NVH	NS	Aranka şi col., 1979
I, II (R)	CT autologe/alogene-NVH + BCG	SS	Seigler şi col., 1979
I, II, III (R)	CT alogene-NVH + BCG ± ± chimioterapie	NS	Fisher şi col. 1981; Terry, 1980
II, III	Oncolizat v. vaccinei	preliminare	Wallack şi col., 1981—1986
II, III, (R)	Oncolizat v. bolii Newcastle	SS (st. II)	Cassel şi col., 1977—1983
I, II	Extracte de CT + BCG	preliminare	Kokoschka şi col., 1977
III	Antigene tumorale + AFC (X)	regresii parţiale	Arlen şi col., 1977
III	Antigene tumorale + AFC ± ± chimioterapie	preliminare	Hollinshead şi col., 1982

§ — CT = celule tumorale
** — NVH = celule tumorale tratate cu neuraminidază de vibrion holeric
(R) — randaomizat
(x) — AFC=Adjuvant Freund Complet
* SS = Statistic semnificativ; NS = Nesemnificativ statistic.

col., 1977—1983), cît şi în cel al leucemiilor acute mieloide (Sauter şi col., 1978) sau al sarcoamelor metastatice (Sinkovics şi col., 1977—1978).

Efectul imunoterapiei depinde de factori importanţi ca: metoda de inactivare a celulelor canceroase, modul în care se face modificarea antigenicităţii lor, numărul de celule tumorale inoculate (doza), cantita-

tea de adjuvant utilizat, calea de administrare (intradermic — i.d., subcutanat — s.c., intralimfatic), ritmul și numărul administrărilor, imunocompetența bolnavului, caracterele tumorii: mărime, localizare, tipul histologic, prezența metastazelor etc. Prezența unor variații la nivelul oricăruia dintre acești parametri poate să aibă un rol hotărîtor în reușita sau eșecul imunoterapiei. Pentru a exemplifica numai rolul factorului doză, vor fi citate rezultatele obținute de Sedlacek și col. (1977) prin imunoterapie cu celule autologe tratate cu NVH în cancerul mamar spontan bilateral la cățele. La administrarea a $1—2 \cdot 10^6$ (1—2 milioane) de celule s-au obținut efecte slabe, tranzitorii și nu s-a influențat supraviețuirea sau metastazarea. La doze de $1—2 \cdot 10^7$ celule, deci de zece ori mai mare, a avut loc o reducere marcată a tumorii (contralaterală): absența metastazării și prelungirea semnificativă a supraviețuirii. La doza de $1 \cdot 10^8$ celule, de o sută de ori mai mare, s-a observat creșterea marcată a tumorii (contralaterală) și instalarea rapidă a metastazelor, care au dus la moartea animalelor (deci facilitarea creșterii tumorilor). Rezultate similare au fost observate și în clinica umană. Spre deosebire de alte modalități terapeutice utilizate în cancer, unde dozele mari au efecte superioare dozelor mici, iar limitarea cantității se datorează exclusiv efectelor toxice ale medicamentului (citostatice, iradiere), în imunoterapie sînt necesare anumite cantități — denumite *doze optime*. Utilizarea unor doze optime este esențială nu numai în imunoterapia activă specifică, ci și în cea nespecifică (Weiss, 1978; Herberman, 1985). Folosirea unor cantități fie mai mici, fie mai mari, are ca rezultat ineficiența tratamentului sau facilitarea creșterii tumorilor prin toleranță, supresie sau paralizie imună (Weiss, 1978). Din acest motiv, imunoterapia poate fi considerată o armă cu două tăișuri, în care efectul terapeutic, pozitiv sau negativ, este dependent de numeroși factori.

Pericolul facilitării dezvoltării tumorilor, precum și lipsa rezultatelor în trialurile clinice au restrîns mult aria de aplicare a imunoterapiei specifice. În stadiul actual al cunoștințelor, stabilirea dozei optime se poate face numai empiric, prin tatonări. Rezultatele obținute experimental, în general, nu sînt extrapolabile la om. În plus, un anumit număr de celule — de exemplu 40 de milioane — poate fi optim pentru imunoterapia specifică în leucemii limfatice acute, dar prea mic sau prea mare în alte tipuri de cancere, ca: leucemie mieloidă acută ($1 \cdot 10^{10}$), sarcoame ($1 \cdot 10^7$), cancere mamare, de colon, melanoame ($1—5 \cdot 10^6$) etc. (Southam și Friedman, 1976).

Datorită pericolului facilitării creșterii tumorilor, astfel de tatonări nu sînt deontologice.

7.2.2.2. Imunoterapia cu antigene tumorale

Teoretic, utilizarea antigenelor izolate din celulele tumorale ar avea multe avantaje: antigenele se pot obține din orice tumoare (prelevată chirurgical sau la necropsie), ele pot fi izolate și preparate în cantități mari, pot fi concentrate în volume mici și pot fi purificate ca să nu conțină antigene HLA, evitîndu-se astfel sensibilizarea la antigenele de histocompatibilitate (Humphrey și col., 1971). Practic însă, aceste avantaje sînt anihilate de unele limite:

a) Încă nu se știe cu certitudine dacă tumorile umane au sau nu

antigene tumorale specifice de transplantare. Pînă în prezent nu au putut fi izolate și purificate antigene care să poată fi utilizate eficient în imunoterapia specifică. În majoritatea cazurilor au fost folosite preparate brute, nepurificate, din celule sau membrane de celule tumorale, în diverse forme de cancer. Deși inițial au fost publicate unele rezultate favorabile, ulterior acestea nu au fost confirmate în trialuri mai serioase, randomizate (Mastrangelo și col., 1978; Hortobagyi și col., 1978).

b) Datele experimentale și clinice au demonstrat că antigenele tumorale solubile, desprinse de pe membrane, blochează reacțiile imune antitumorale *in vivo*, ca și *in vitro* (Pimm și Baldwin, 1978). Din acest motiv, administrarea în plus a unei noi cantități de astfel de antigene poate să provoace un efect contrar celui dorit, adică de facilitare a creșterii tumorilor (Hollinshead, 1978). Probabil că acest fenomen stă la baza numeroaselor eșecuri apărute în urma administrării unor extracte de celule tumorale.

c) Administrarea antigenelor tumorale singure, sau chiar în prezența adjuvanților, poate să provoace o stimulare a celulelor supresoare, deci un efect diametral opus celui scontat (Holland și col., 1978; Baldwin și Pimm, 1978).

d) În plus, preparatele obținute din celulele tumorale, chiar dacă sînt lipsite de antigene HLA, pot să conțină antigene tisulare normale. Administrarea acestora în prezența adjuvanților poate provoca apariția anticorpilor antițesut normal și, în consecință, declanșarea unor boli autoimune (Hollinshead, 1978).

Au fost enumerate numai o parte din limitele și obstacolele observate experimental în imunoterapia cu extracte și antigene tumorale, pentru a ilustra complexitatea factorilor care intervin în această formă de tratament. În lumina acestor date este ușor de înțeles de ce încercările clinice mai vechi au eșuat sau nu au putut fi reproduse. În marea majoritate a acestora s-a lucrat cu niște extracte al căror conținut de antigene specifice tumorale, sau tumor-asociate, era complet necunoscut. În plus, nu exista nici un mijloc de apreciere obiectivă a inducerii unui răspuns imun antitumoral. Metodele utilizate în imunologia antibacteriană, care au dominat mult timp în imunologia tumorală, sînt neadecvate. În cazul bolilor infecțioase răspunsul organismului față de agentul patogen se poate pune ușor în evidență, serologic, prin determinarea titrului anticorpilor față de agentul patogen sau față de antigenele acestuia. Existența acestor teste serologice a fost esențială în fabricarea vaccinurilor, astăzi atît de larg utilizate. Metodele serologice nu sînt însă utile în aprecierea răspunsului antitumoral. Chiar dacă bolnavul produce anticorpi antiextractul tumoral folosit la imunizare, nu există certitudinea că acești anticorpi sînt dirijați contra antigenelor tumorale și nu contra altor antigene prezente în extractul administrat. De exemplu, Takita și col. (1983) au tratat bolnavii de cancer pulmonar, stadiul III, cu extracte din tumoarea autologă, suspendate în adjuvant Freund complet (AFC). Ulterior s-a observat, la bolnavii cu răspuns pozitiv la imunoterapie, că reacția imună indusă de tratament a fost față de bacilii din AFC. S-a presupus că eficiența tratamentului se datorează existenței unor antigene comune prezente la micobacterii (inclusiv BCG) și în unele tipuri de cancer (melanom, cancere pulmonare, hepatom), demonstrate de unii cerce-

tători prin reacții încrucișate, (Trentin, 1967; Minden și col., 1976; Borsos și Rapp, 1973). Chiar dacă se consideră celulele canceroase antigenic străine față de organismul gazdă și recunoscute ca atare de acesta, în lipsa identificării precise a acestor antigene nu se poate testa existența răspunsului imun față de ele. În plus, serologia nu poate furniza date privind eficiența răspunsului imun. Prezența anticorpilor antitumorali în serul bolnavilor canceroși nu constituie un obstacol în calea dezvoltării tumorii, din contră, facilitează creșterea acestora (Hellström, 1971). Testarea reacțiilor celulelor efectoare antitumorale este mult mai dificilă, comparativ cu serologia, și pînă în prezent nu a putut să dea informații privind antigenele contra cărora sînt dirijate, mai ales în cancerele umane. Din aceste motive se consideră că încercările de imunoterapie cu extracte tumorale au fost realizate empiric, doar în speranța că aceste extracte conțin antigene tumorale corespunzătoare obținerii unui răspuns imun. Este drept că, în condițiile tehnice din deceniile trecute, izolarea unui anumit antigen tumoral din miile de antigene prezente pe membrana celulei canceroase era extrem de dificilă, practic imposibilă. În unele cazuri au fost obținute rezultate „promițătoare" sau „încurajatoare". De exemplu, cu extractele de membrane celulare realizate prin metoda lui Hollinshead au fost obținute unele rezultate în melanomul malign și cancerul pulmonar stadiul I (Arlen și col., 1977; Stewart și col., 1978; Hollinshead și col., 1982). Preparatele au fost realizate din celule tumorale autologe distruse prin sonicare ușoară (tratare cu ultrasunete), iar fracțiunile de membrană au fost purificate prin separare electroforetică după filtrare prin gel de Sephadex.

Alți autori au încercat să evite pericolul inducerii apariției unor complexe imune solubile, după injectarea „antigenelor tumorale", prin utilizarea unor preparate celulare insolubilizate sub formă de agregate. Au fost obținute regresii parțiale sau complete la aproximativ 35% din cei peste 200 de bolnavi tratați cu astfel de extracte polimerizate (Tykkä și col., 1974; Tallberg și col., 1977; Neidhart și col., 1980). Se pare că răspunsurile cele mai bune pot fi obținute la bolnavii cu hipernefroame, cancere renale și unele tipuri de cancere pulmonare, cu condiția ca aceștia să fie într-o stare fizică și imunologică bună.

În ultimii ani s-au făcut progrese remarcabile în privința identificării antigenelor prezente pe suprafața celulelor canceroase cu ajutorul anticorpilor monoclonali și a tipizării autologe (Old și col., 1981). S-a constatat că există 3 clase distincte de antigene — 2 de antigene tumorale și una de antigene normale, netumorale:

a) *Clasa 1:* antigene tumorale unice, existente numai pe tumoarea individului bolnav și inexistente pe celulele normale sau pe tumorile de același tip provenite de la alți bolnavi;

b) *Clasa 2:* antigene tumorale comune, prezente pe tumorile de același tip histologic ale mai multor bolnavi, dar absente pe celulele normale;

c) *Clasa 3:* antigene membranale existente atît pe celulele tumorale cît și pe cele normale ale unui individ, ca: antigene de grup sangvin, de histocompatibilitate, de specie, de țesut, de diferențiere etc.

Antigenele cuprinse în clasele 1 și 2 sînt denumite antigene tumorale specifice, sau, mai corect, tumor-asociate. Ele ar putea fi utilizate în

imunoterapia activă specifică. Problema se complică datorită heterogenității antigenice a celulelor canceroase. Această heterogenitate a fost pusă în evidență atît la antigenele din clasa 1, cît și la cele de clasa 2. În cadrul aceleiași tumori, unele celule au un anumit antigen, în timp ce altele sînt lipsite, parțial sau complet, de acel antigen (heterogenitate intratumorală). În plus, adesea metastazele unei tumori nu au antigenele evidențiabile în tumoarea primară (heterogenitate intertumorală). În sfîrșit, tumorile provenite de la bolnavi diferiți se deosebesc considerabil nu numai în privința antigenelor unice, ci și a celor comune. Această heterogenitate antigenică complică mult modul de abordare a imunoterapiei active specifice, dar poate să explice insuccesele unor încercări făcute în trecut. De exemplu, numai în melanomul malign au fost identificate, cu ajutorul anticorpilor monoclonali, aproximativ 30 de antigene tumor-asociate, prezente în proporții diferite pe celulele melanomatoase ale bolnavilor. În prezent se studiază posibilitatea depășirii dificultăților create de heterogenitatea antigenică prin utilizarea unui amestec format din cît mai multe antigene tumorale, verificate cu anticorpi monoclonali, sub formă de cocktail sau „vaccin polivalent" (Bystryn și col., 1985). O cale alternativă ar fi utilizarea tumorilor autologe, al căror conținut antigenic ar putea fi verificat tot cu ajutorul anticorpilor monoclonali. Eficiența unor astfel de preparate rămîne însă să fie demonstrată în viitor.

7.3. Imunoterapia pasivă

Această formă de terapie se bazează pe ipoteza că bolnavii canceroși nu sînt capabili să dezvolte o reacție imună eficientă față de tumoarea proprie. Este deci necesară transferarea imunității de la alte organisme, umane sau animale, care au dat un răspuns imun față de tumoare. Transferul imun se poate face fie prin ser sau anticorpii izolați din ser, fie prin celule imune efectoare. Tratamentul în prima alternativă este denumit seroterapie sau imunoterapie pasivă, iar în a doua, imunoterapie adoptivă.

Încercări de seroterapie au fost făcute în cancer încă în secolul trecut, ca urmare a eficienței acestei forme de tratament în unele afecțiuni infecțioase (Haricourt și Richet, 1895). În marea majoritate a tentativelor, seroterapia s-a dovedit ineficientă în tratarea tumorilor maligne (Rosenberg și Terry, 1977). Periodic au apărut lucrări ale unor partizani entuziaști ai acestei forme de tratament, care au susținut că au obținut rezultate benefice într-o localizare sau alta a cancerului, prin tratament cu seruri imune sau anticorpi, proveniți fie de la animale imunizate cu tumori umane (seruri xenogene), fie de la bolnavii vindecați de același tip de cancer (Murray, 1956; Sumner și Foraker, 1960; DeCarvalho, 1963; Teimoorian și McCune, 1963; Ngu, 1967; Burkitt, 1967; etc.). După publicarea cercetărilor lui Hellström privind efectul anticorpilor antitumorali, de blocare a distrugerii celulelor maligne de către celulele citotoxice *in vitro* și de facilitare a creșterii tumorilor *in vivo*, seroterapia a fost practic abandonată (vezi Chiricuță: „Cancerologie" vol. I, 594—682).

În urmă cu aproximativ un deceniu au apărut primele lucrări experimentale privind utilitatea anticorpilor antitumorali în ghidarea selecti-

vă a unor mijloace de ucidere a celulelor canceroase, cum sînt citostaticele sau izotopii radioactivi (McGaughey, 1974; Ghose și col., 1975; Hurwitz și col., 1975; Rubens, 1974). Spre deosebire de seroterapia clasică, această modalitate de utilizare a anticorpilor deschide perspective noi, seducătoare, privind posibilitatea distrugerii exclusive a celulelor maligne. Este binecunoscut faptul că toate modalitățile curente, clasice, de tratament afectează în proporții diferite și celulele normale. În funcție de țesuturile luate ca martore, toxicitatea citostaticelor poate fi uneori mai mare pentru celulele normale, decît pentru cele canceroase. Pentru a se evita lezarea gravă a țesuturilor sănătoase, trebuie să se administreze doze mai mici de citostatice, la limita dozei necesare pentru distrugerea celulelor maligne și în acest mod eficacitatea tratamentului este mult diminuată. Teoretic, dacă aceste droguri ar fi legate chimic cu anticorpii, ele ar acționa numai în celulele canceroase, lăsînd nevătămate celulele normale și, din acest motiv, s-ar putea injecta în doze mari, terapeutic eficiente. Anticorpii cuplați cu citostaticele ar constitui deci prima armă cu adevărat selectivă în oncoterapie, armă pe care unii cercetători au denumit-o „glonțul magic“, „racheta abilă“ sau mai modest, „*imunotoxine*“ și „imunoconjugate“. Primele încercări în acest domeniu au fost încurajatoare. S-a constatat că se poate obține cuplarea chimică a anticorpilor cu agenți alchilanți, antibiotice cu antimetaboliți (clorambucil, trenimon, melfalan, PDM, vindesină, daunomicină, adriamicină, bleomicină, metotrexat, 5-fluorouridină sau citozin-arabinozidă). Testate clinic, unele conjugate (anticorp-clorambucil sau anticorp-metotrexat) au indus uneori regresii tumorale (Ghose și Blair, 1978).

Limita principală a constituit-o lipsa unor anticorpi specifici, care să reacționeze exclusiv cu celulele tumorale, anticorpi cu afinitate ridicată și în cantități mari. Serurile imune convenționale, obținute prin imunizarea animalelor (capre, cai, iepuri), sînt polispecifice, adică conțin și anticorpi față de unele antigene umane normale (antispecie, anti-HLA etc.). Pentru îndepărtarea acestor anticorpi sînt necesare absorbții exhaustive cu celule normale, care, din nefericire, provoacă și o pierdere marcată de anticorpi specifici (antitumorali). În plus, chiar anticorpii specifici sînt heterogeni, fiind dirijați împotriva diferiților determinanți antigenici ai unui singur antigen și sînt de diferite clase și subclase, (IgG, IgM, IgA, și IgG_1, IgG_2, IgG_3 etc.), din care numai unele sînt utilizabile în producerea unor imunotoxine eficiente. Chiar în cazul obținerii unor anticorpi corespunzători, cantitatea lor este limitată, iar prin imunizarea unui nou animal nu se poate obține niciodată același răspuns imun. Pînă recent, aceste dificultăți întîmpinate prin utilizarea serurilor imune convenționale păreau insurmontabile, dar imunotoxinele au intrat în centrul atenției cercetătorilor, grație succeselor obținute în producerea anticorpilor monoclonali.

7.3.1.
Anticorpii monoclonali

Tehnica de obținere a anticorpilor monoclonali a fost creată de Köhler și Milstein la Cambridge (Anglia) în 1975—1976, fapt pentru care autorilor li s-a decernat premiul Nobel în 1984. Pînă în prezent au apărut

numeroase monografii şi treceri în revistă privind utilitatea anticorpilor monoclonali, modul de producere, variantele tehnice menite să îmbunătăţească randamentul sau realizarea unui anumit tip de anticorp, probleme care interesează mai ales cercetătorii şi specialiştii în acest nou domeniu al imunologiei. Pentru cititorii mai puţin familiarizaţi, vor fi expuse succint modul de preparare şi calităţile anticorpilor monoclonali (prescurtat MoAb, de la „Monoclonal Antibody").

Marea majoritate a anticorpilor monoclonali utilizaţi în prezent sînt de origine murină; sînt produşi de o celulă hibridă, denumită *hibridom*, realizată *in vitro* prin fuzionarea a două celule somatice: (a) o celulă malignă mielomatoasă provenită dintr-o linie stabilizată (cultivată *in vitro)* de mielom de şoarece şi b) un limfocit B recoltat din splina unui şoarece imunizat în prealabil cu un antigen. (fig. 7.1.). Aproximativ jumătate din celulele hibride, generate astfel, moştenesc caracterele genetice dorite ale ambelor celule parentale, adică pot să fie cultivate *in vitro* (ca şi celula mielomatoasă) şi produc anticorpi specifici faţă de unul din determinanţii antigenici ai antigenului cu care s-a făcut imunizarea (ca şi limfocitul B). Prin culivarea celulelor în medii speciale (mediul HAT) sînt menţinute în viaţă doar celulele hibride (selectarea hibridoamelor), apoi, într-un al treilea stadiu, hibridoamele sînt subcultivate (clonate) pentru a se obţine o populaţie celulară (clonă) derivată dintr-o singură celulă hibridă, populaţie care va produce anticorpi monospecifici, adică faţă de un singur determinant antigenic (anticorpi monoclonali). În final se face o triere riguroasă a hibridoamelor pentru a se selecta doar cele care produc anticorpul dorit. De exemplu, dacă antigenul este reprezentat de celulele canceroase dintr-o tumoare mamară umană, se selectează acele hibridoame care secretă anticorpi ce reacţionează cu celulele tumorale mamare, dar nu reac-

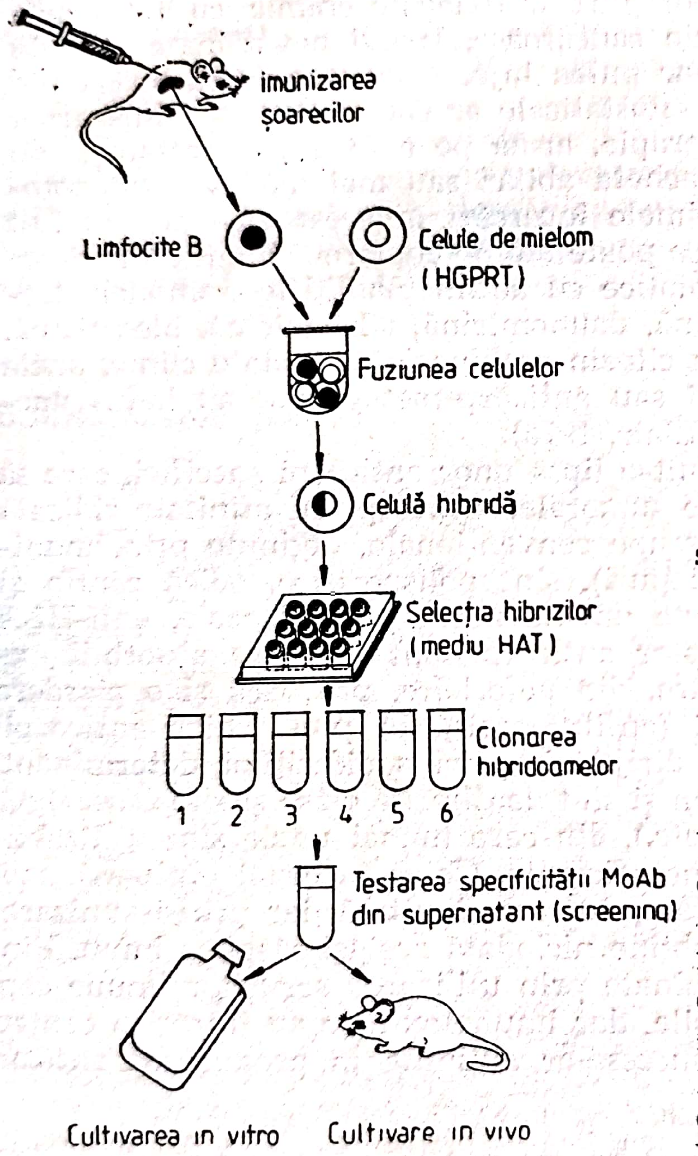


Fig. 1 — Tehnica de producere a anticorpilor monoclonali.

HGPRT = celule mielomatoase murine cu lipsa unei enzime — hipoxantin-guanin fosforibozil transferaza (nu pot sintetiza ADN din hipoxantină). Mediul HAT nu permite proliferarea celulelor mielomatoase nehibridizate.

ționează cu alte celule normale umane. Tehnica de producere a MoAb este laborioasă și costisitoare. De exemplu, pentru a se obține anticorpi față de celulele tumorale mamare umane, au fost triate 18.000 de hibridoame, iar din acestea doar 4 au secretat anticorpi cu specificitatea și tipul dorit pentru a putea fi utilizați în diagnostic sau terapie (Colcher și col., 1981—1983). După trierea hibridoamelor adecvate, acestea se pot utiliza nelimitat. Ele vor secreta anticorpi monoclonali atît *in vitro*, în mediul de cultură, (10—15 µg/ml), cît și *in vivo*, dacă se injectează intraperitoneal la șoareci (1—10 mg/ml lichid ascitic) (tabelul 7.XI).

TABELUL 7.XI

Diferențele dintre anticorpii monoclonali și cei convenționali (policlonali)

Anticorpi monoclonali	Anticorpi convenționali
Monospecifici (specificitate pentru un singur determinant antigenic)	Polispecifici
Omogeni (clasă, subclasă de imunoglobuline)	Heterogeni (amestec de diferite clase și subclase de Ig)
Au titruri înalte (1 : 1.000.000.)	Au titruri mult mai mici (maximum 1 : 1000 — 1 : 10.000)
Specificitate riguroasă (se pot selecționa)	Au anticorpi contaminați greu de îndepărtat, prin absorbții repetate
Sînt „nemuritori" (cantități nelimitate)	Cantități limitate
Sînt constanți, reproductibilitate absolută	Inconstanți, variabili de la un animal imunizat la altul
Concentrații mari de Ig specifice (1—10 mg/ml în lichid ascitic, 10—50/µg/ml în mediu de cultură)	Concentrații mici de Ig specific (din aproximativ 10—15 mg/ml de Ig, doar 0,5—1% sînt specifice)
Pentru producerea lor se pot utiliza antigene nepurificate (celule)	Pentru producerea lor sînt necesare antigene bine purificate (altminteri apar anticorpi față de impurități)

Așa cum s-a menționat în subcapitolul anterior, pînă în prezent nu au fost decelate antigene tumorale specifice, față de care să poată fi creați anticorpi utilizabili în terapie. Au fost produși însă MoAb, care reacționează puternic cu unele tipuri de cancere umane și doar foarte slab cu celulele normale (sau numai cu un număr redus de celule normale). În prezent există astfel de anticorpi monoclonali față de melanoamele maligne, leucemii și limfoame, cancere digestive, pulmonare, de sîn, ovar, glioame și neuroblastoame. În majoritatea cazurilor ei reacționează cu antigene tumor-asociate de tipul antigenelor oncofetale sau de diferențiere, dar, deși nu sînt cu adevărat specifici tumorali, ei s-au dovedit utili în diagnostic și în depistarea metastazelor *in vivo*. În ultimii ani se studiază intens impactul lor terapeutic.

7.3.2.
Tratamentul cu anticorpi monoclonali (MoAb)

Această formă de tratament este foarte recentă, motiv pentru care rezultatele sînt doar preliminare. Trialurile terapeutice de faza I, au fost făcute pe un număr redus de bolnavi în faze avansate, care nu au mai

răspuns la tratamente convenţionale, şi au avut ca scop doar studierea posibilităţii aplicării terapeutice a MoAb, toxicitatea, dozele tolerabile, modul de administrare, efectele secundare şi primele indicaţii privind răspunsul tumoral. În prima etapă s-a urmărit doar tratamentul cu MoAb administraţi ca atare, neconjugaţi, în doze unice variabile, (1—200 mg), sau repetate (2—12 administrări), ajungîndu-se la doze totale extrem de diferite (7—15.000 mg).

Datele preliminare demonstrează posibilitatea utilizării MoAb, efectele toxice fiind sporadice, în general moderate şi bine tolerate (spre deosebire de imunoserurile şi anticorpii convenţionali). Reacţiile secundare (febră, frison, transpiraţii) au apărut în special la cazurile la care a avut loc o distrugere masivă a celulelor canceroase circulante (leucemii) (tabelul 7.XII). După administrări repetate pot să apară reacţii alergice, urticarie, reacţii anafilactoide, la 10—15% din bolnavi, reacţii care pot

TABELUL 7.XII

Rezultatele obţinute la primele trialuri cu anticorpi monoclonali (Dillman, 1984; Foon, 1986; Glennie, 1986; Oldham, 1985)

Boala	Nr. bolnavilor	MoAb clona/clasa (specificitate)	Toxicitate	Efect	Autori
1	2	3	4	5	6
Limfom B (difuz leucemizat,	1	89/IgG2	renală (tranzitorie)	Reducerea tranzitorie a celulelor leucemice circulante	Nadler şi col., 1980
C—LAL*	4	J5/IgG2a (Calla)	Nu	Reducerea tranzitorie a celulelor leucemice circulante	Ritz şi col., 1981
T—LAL*	1	L17F12/IgG2a (Leu-l)	renală, hepatică (tranzitorie)	Idem	Miller şi col., 1981
Limfom T cutanat	7	Idem	dispnee, urticarie, dureri cutanate	Remisie parţială la 5 bolnavi, 2—4 luni	Miller şi col., 1983
T—LAL*	8	L17F12/IgG2a 12E7/IgG1 4H9/IgG2a (cel. T şi B)	Nu Coagulopatie sporadică	Reducerea tranzitorie a celulelor leucemice circulante	Levy şi Miller, 1983
Limfom B (nodular)	1	4D6/IgG2b (antiidiotip)	Nu	Remisie completă peste 3,5 ani	Miller şi col., 1982
LLC—B**	4	T101/IgG2a (T65)	Reacţii anafilactice §	Reducerea tranzitorie a celulelor leucemice	Dillman şi col., 1984
Limfom T (cutanat)	4	Idem	Dispnee, febră, urticarie §	Reducere parţială (minoră)	Dillman şi col., 1984
LLC—T**	1	UCHT1/IgG1 (OKT3)	Febră moderată	Reducere tranzitorie a celulelor leucemice circulante	Linch şi col., 1983

(Continuare tabelul 7.XII)

1	2	3	4	5	6
Limfom T (cutanat)	13	T101/IgG2a (T65)	Febră, dispnee	Remisie parțială la 4 bolnavi (minoră)	Foon și col., 1983
LLC—B**	13	Idem	Febră moderată, hipotensiune	Reducere tranzitorie a celulelor leucemice circulante	Foon și col., 1984
LAM***	3	PM81/IgM PMN29,PMN6/ IgM AML—2—23/ IgG2b	Febră, artralgii, mialgii	Reducere tranzitorie a celulelor leucemice circulante	Ball și col., 1983
Limfom B	10	Antiidiotip/ IgG2a, IgG2b	Febră, frison, grețuri, vărsături, diaree, cefalee, dispnee	Răspunsuri obiective la 5 din 10 bolnavi (1 RC și 4 RP)	Meeker și col., 1985
LLC—B**	1	Antiidiotip/ IgG2b, IgG1	Febră, urticarie	Reducerea tranzitorie a celulelor leucemice circulante	Giardina și col., 1985
Melanom	20	9,2,27/IgG2	Febră, boala serului	Nu	Oldham și col., 1984
Melanom Apudom	2 1	R24/IgG3	dureri locale	Răspuns parțial, tranzitoriu	Dippold și col. 1985
Melanom	12	R24/IgG3	urticarie, febră, reacții inflamatorii locale	Regresie tumorală masivă la 3 bolnavi	Houghton, 1985
Cancere gastro-intestinale	20	17—1A/IgG2a	Urticarie, hipertensiune, spasm bronșic	Răspuns limitat (3 RC timp de 10—22 luni)	Sears și col., 1984

* LAL = leucemie acută limfatică, de tip comun (C-LAL) sau tip T (T—LAL)
** LLC = leucemie limfatică cronică, tip B (LLC—B) sau tip T (LLC—T)
*** LAM = leucemie acută mieloidă;
§ Reacții apărute la perfuzia rapidă a MoAb, peste 5 mg/oră.

fi însă evitate prin administrarea preventivă de corticoizi și antihistaminice. La administrarea rapidă intravenoasă a anticorpilor (peste 5 mg/oră) pot să apară tahicardie, dispnee, hipotensiune arterială, dar nu la perfuzii lente (Foon și col., 1984—1986; Dillman și col., 1982—1984; Meeker și col., 1982; Levy și Miller, 1983; Sears și col., 1982—1984). Rareori au fost semnalate disfuncții hepatice și/sau renale trecătoare (Nadler și col., 1980; Miller și col., 1981; Glennie și Stevenson, 1986) (tabelul 7.XII).

Rezultatele cele mai evidente au fost obținute în leucemii și limfoame, similar cu observațiile făcute anterior cu antiserurile convenționale, aloseruri și mai ales cu globulină antitimocitară (Lindström, 1927; Laszlo și col., 1968; Herberman și col., 1971; Fisher și col., 1978; Edelson și col., 1979). S-au obținut reduceri masive, spectaculare, ale celulelor

Scanned with OKEN Scanner

leucemice circulante, dar acestea au fost doar de scurtă durată. Datele preliminare sugerează de asemenea că și eficiența tratamentului cu MoAb în limfoame (în special limfoame cutanate de tip T) este de scurtă durată (maximum 4 luni), recidivele fiind însoțite adesea de apariția unor anticorpi antigammaglobulină de șoarece, care neutralizează efectul terapeutic al anticorpilor monoclonali (Miller și col., 1983; Schroff și colab., 1986).

Cele mai bune rezultate au fost obținute prin tratarea leucemiilor și mai ales a limfoamelor cu limfocite B, cu anticorpi antiidiotip (Hamblin și col., 1980; Miller și col., 1982; Bertoli și col., 1984; Capel și col., 1984; Rankin și col., 1984; Meeker și col., 1985; Stevenson și Glennie, 1985). Limfocitele B din limfoamele fiecărui bolnav produc o imunoglobulină specifică pentru clona celulară corespunzătoare, imunoglobulină care poate fi considerată marker tumoral, denumită idiotip. Din acest motiv, producerea anticorpilor antiidiotip trebuie să se facă separat pentru fiecare bolnav, ceea ce restrînge considerabil aplicarea pe scară largă a acestui tratament. În majoritatea cazurilor, evoluția tumorilor solide a fost puțin influențată, remisiunile clinice fiind parțiale și de scurtă durată.

Datele acumulate pînă în prezent sugerează slaba eficiență a anticorpilor antitumorali singuri în tratamentul cancerului, dar furnizează informații prețioase în privința obstacolelor și a modalităților posibile de depășire a acestora în imunoterapia pasivă viitoare (tabelul 7.XIII).

TABELUL 7.XIII

Mecanismele posibile ale ineficienței tratamentului cu anticorpi antitumorali și soluțiile de remediere

Mecanism	Soluție
a) Modulația antigenelor de pe suprafața celulelor	— anticorpi univalenți (Fab',Fab/c) — anticorpi cuplați cu citostatice, toxine sau izotopi radioactivi
b) Producerea anticorpilor antiimunoglobuline murine	— realizarea unor anticorpi monoclonali de origine umană
c) Prezența antigenelor în circulație	— administrarea unor doze mari de MoAb — depurarea antigenelor prin plasmafereză simplă sau cuplată cu imunoabsorbție
d) Heterogenitatea antigenică	— administrarea unui „cocktail" de anticorpi
e) Lipsa efectorilor adecvați	— anticorpi cuplați cu efectori celulari (monocite, celule K) — anticorpi cuplați cu efectori chimici sau fizici (citostatice, izotopi) — creșterea numărului de receptori pentru anticorpi (interferon, IL-2)
f) Numărul redus de antigene tumor-asociate pe membrană	— creșterea lor prin administrarea de interferon
g) Celulele tumorale nu sînt accesibile MoAb (localizări privilegiate, vascularizație deficientă etc.)	— administrarea intratumorală?

Scanned with OKEN Scanner

a) *Modulația antigenică,* adică pierderea antigenului de pe suprafața celulelor după expunerea la anticorpi și reapariția lui în absența anticorpilor. Fenomenul a fost observat în tratamentul leucemiilor la cîteva minute sau ore după administrarea anticorpilor monoclonali. Deoarece în majoritatea cazurilor dispariția antigenului se face prin endocitoza complexului antigen-anticorp, această piedică ar putea fi depășită prin folosirea anticorpilor cuplați cu citostatice, toxine sau izotopi radioactivi. Interiorizarea acestor complexe nu ar face altceva decît să mărească eficiența terapeutică a citostaticului din imunoconjugat. Evitarea modulației antigenice se poate obține și prin utilizarea unor anticorpi univalenți (Fab/c) în locul anticorpilor obișnuiți care sînt bivalenți (Baldwin, 1985; Bankert, 1984; Dillman și Royston, 1984; Foon, 1986; Glennie și Stevenson, 1986; Oldham, 1983—1985).

b) *Producerea unor anticorpi umani antiimunoglobuline murine (anti MoAb)* mai ales la bolnavii imunocompetenți (MoAb fiind o proteină străină). Prezența unor astfel de anticorpi a fost decelată la aproximativ 50% din bolnavii tratați cu doze repetate de MoAb. Încercările de prevenire a acestei complicații prin tratamente cu citostatice sau iradiere nu au avut succesul scontat (Miller și col., 1983). Cercetările actuale privind posibilitatea obținerii unor MoAb de origine umană ar putea constitui o soluție eficientă de evitare a acestui obstacol (Olsson și Kaplan, 1980; Cote și col., 1984; Cole și col., 1984).

c) *Prezența antigenelor extracelulare circulante.* Antigenele de membrană a celulelor canceroase apar frecvent și în circulație fie datorită desprinderii lor de pe suprafață, fie datorită faptului că sînt un produs secretor (imunoglobulinele de pe suprafața limfocitelor B). Existența unor cantități mari de antigene circulante poate neutraliza efectul terapeutic al anticorpilor. Din acest motiv s-a preconizat escaladarea acestei bariere prin: administrarea unor cantități mari de MoAb (3—5 g) ori reducerea prealabilă a masei tumorale prin mijloace convenționale, plasmafereză simplă sau plasmafereză cuplată cu depurarea antigenelor prin adsorbția lor pe membrane acoperite cu MoAb (Pak și col., 1984; Miller și col., 1982; Gordon și col., 1984).

d) *Heterogenitatea antigenică* este un obstacol serios în eficiența imunoterapiei pasive. Existența ei a fost demonstrată la majoritatea tumorilor, inclusiv în cazul limfoamelor B considerate monoclonale (limfoame biclonale, modificarea idiotipului prin mutații somatice). Administrarea unui amestec de MoAb dirijați contra unor antigene diferite sub forma unui cocktail de anticorpi ar putea constitui o soluție eficientă (Baldwin, 1983—1985).

e) *Lipsa unor efectori adecvați.* Așa cum s-a menționat anterior, terapia cu MoAb singuri nu a dat rezultatele așteptate. Insuccesele se pot datora incapacității acestora de a recruta mecanismele efectoare umorale (complement) sau celulare (ADCC). Complementul se pare că nu este eficient în distrugerea celulelor tumorale *in vivo,* spre deosebire de ADCC. Din acest motiv trebuie selecționate atent clasele și subclasele de MoAb capabile să interacționeze cu celulele efectoare umane (IgG3 și IgG2a par să fie cele mai potrivite) (Steplewski, 1986; Koprowski, 1986). Administrarea concomitentă a celulelor efectoare proliferate *in vitro,* sau de interferon, IL—2 (care cresc exprimarea receptorilor Fc) poate

de asemenea să îmbunătățească eficiența terapeutică a MoAb. Lipsa unor efectori adecvați poate fi suplinită prin cuplarea anticorpilor cu alți efectori: citostatice, izotopi radioactivi sau substanțe toxice (ricină, abrină, gelonină, toxină difterică, etc.) (vezi Crișan, 1983 în „Chimioterapia actuală").

7.3.3. Tratamentul *in vitro* cu anticorpi monoclonali în transplante medulare

Majoritatea obstacolelor demonstrate la utilizarea *in vivo* a MoAb pot fi evitate prin folosirea lor *in vitro*. *In vitro* dispar unele obstacole ca: producerea unor anticorpi antiimunoglobulină de șoarece, inaccesibilitatea celulelor canceroase sau reactivitatea încrucișată a MoAb cu țesuturile normale. În plus, prin faptul că mediul de reacție poate fi controlat ușor, se poate preveni atît lipsa efectorilor (prin adăugarea de complement de iepure sau a celulelor efectoare), cît și modulația antigenică (prin incubarea la 4°C). Această formă de tratament s-a dovedit de perspectivă în special în transplantele medulare.

Tratamentul radical al leucemiilor și limfoamelor prin radiochimioterapie (sau chiar a unor forme avansate de tumori solide) era în trecut imposibil, datorită distrugerii masive a celulelor normale hematopoietice, avînd drept consecință aplazia medulară. S-a constatat că această complicație fatală poate fi tratată fie prin autotransplante (mai ales atunci cînd celulele maligne reprezintă sub 5% din populația medulară), fie prin transplante de la un donator singen sau alogen (McGovern și col., 1959; Westbury și col., 1959; Thomas și col., 1961—1979; Fefer și col., 1982; Gale și col., 1983—1984; Chaplin și Gale, 1984; Goldman și col., 1986).

a) *Autotransplantele* de măduvă se obțin prin recoltarea măduvei bolnavului înainte de tratamentul citoreductiv masiv urmată de crioprezervarea ei și retransplantare în decurs de cîteva săptămîni după tratament. Principalul pericol îl constituie recidivele datorate prezenței celulelor leucemice (sau metastatice) în măduva transplantată. Acest pericol poate fi înlăturat prin „curățarea" măduvei, adică prin depurarea acesteia de celule maligne cu ajutorul anticorpilor monoclonali. În ultimii ani s-a constatat aplicabilitatea metodei în leucemiile acute limfoblastice de tip comun, sau cu celule T. În depurarea celulelor maligne medulare s-au utilizat fie un singur tip de MoAb (J5 respectiv anti-Leu), fie un cocktail format din mai multe tipuri de anticorpi (Ritz și col., 1982—1983; Kaiser și col., 1982; LeBien și col., 1983). S-a constatat că măduva retransplantată, după depurarea ei *in vitro,* este capabilă să realizeze o bună restituție a funcției hematopoietice, iar la urmărirea bolnavilor, timp de peste 18 luni, nu s-au semnalat recidive (Ritz și col., 1983). Rezultate similare au fost obținute în limfoame B nehodgkiniene într-o cercetare pilot făcută pe 8 cazuri (Nadler și col., 1984). Măduva recoltată în perioada de remisie a fost „curățată" de celulele maligne restante cu MoAb anti -B1, apoi a fost crioprezervată și retransplantată după radiochimioterapie subletală. Pe lîngă restaurarea hematopoiezei, s-a constatat că

nu a apărut nici o recidivă la 6 din acești bolnavi, în absența oricărui alt tratament de întreținere pe perioada de urmărire (3—20 luni).

Rezultatele preliminare sugerează că tratarea autotransplantelor de măduvă cu anticorpi monoclonali *in vitro* nu afectează capacitatea funcțională hematopoietică a acesteia. În ceea ce privește eficiența terapeutică, în eradicarea celulelor maligne, aceasta rămîne să fie demonstrată prin urmărirea bolnavilor tratați pînă în prezent și prin studii adiționale în viitor. Metoda pare promițătoare și în terapia altor forme de cancer, la care se pot obține remisiuni complete de durată, mai ales prin doze mari de chimioterapie combinată și din acest motiv necesită transplante de măduvă hematogenă autologă, ca de exemplu unii bolnavi cu: boala Hodgkin, limfom Burkitt neafrican, mielom multiplu, unele tumori solide ale copiilor (neuroblastom, tumori Ewing, rabdomiosarcom) sau chiar în unele cazuri de cancere ale adulților: pulmonare, melanoame, hepatice sau intestinale (Souhami și Peters, 1986; Canellos, 1985; Bagnulo și Perez, 1985; Smith și col., 1985; Cornbleet și col., 1983; Selby, 1986).

b) *Alotransplantele de măduvă hematogenă* sînt utilizate larg în multe centre medicale, în special în leucemii și limfoame, după un tratament intensiv cu doze mari de citostatice și iradiere (vezi subcap. 7.4.1.2.). Problema principală în această modalitate terapeutică o constituie apariția sindromului de grefă contra gazdă (GVH — „Graft Versus Host"), care survine la aproximativ 50% din bolnavii transplantați cu măduvă histocompatibilă. Acest sindrom este generat de diferențele existente între donatorul și primitorul de măduvă hematogenă în privința antigenelor majore și minore de histocompatibilitate și constituie cauza majoră a mortalității bolnavilor transplantați. S-a constatat că sindromul de grefă contra gazdă poate fi prevenit prin depleția limfocitelor T mature din măduva donatorului. Primele încercări cu globulină antilimfocitară au fost neconcludente datorită eficienței slabe a preparatului (Rodt și col., 1981). Anticorpii monoclonali s-au dovedit a fi mult mai utili în reducerea incidenței bolii datorită eficienței lor crescute în depletarea limfocitelor T. Au fost utilizate fie cocktailuri formate din diferite tipuri de anticorpi antilimfocite T (OKT4 și OKT8), fie un singur tip de anticorpi pan-T (OKT3) (Prentice și col., 1982; Filipovich și col., 1982). Deosebit de eficient s-a arătat a fi un MoAb de șobolan realizat de Waldmann și col., denumit Campath-1, anticorp antilimfocitar de tip IgM, capabil să distrugă *in vitro* limfocitele medulare ale donatorului în prezența complementului uman (Hale și col., 1983; Apperley și col., 1986; Waldmann și Cobbold, 1984—1986). Prevenirea sindromului de grefă contra gazdă pare să fie ideal în lumina observațiilor actuale privind gravitatea și dificultățile întîmpinate în tratamentul bolii. Terapia *in vivo* cu un cocktail format din opt MoAb anti-T, odată boala instalată, a reușit să influențeze doar leziunile cutanate, dar a fost ineficientă față de cele viscerale (Remlinger și col., 1984). Probabil că în scurt timp tratamentul *in vitro* al transplantelor de măduvă cu MoAb va fi larg utilizat, iar progresele realizate în cercetare vor elimina ultimele obstacole semnalate chiar și prin această nouă modalitate terapeutică (respingerea imună a grefei sau unele eșecuri în restituția hematologică).

Scanned with OKEN Scanner

7.3.4.
Imunoconjugate cu anticorpi monoclonali

Numeroase laboratoare și echipe de cercetare participă la studierea posibilității de utilizare a MoAb pe post de ghid capabil să dirijeze selectiv agenții citostatici exclusiv spre celulele canceroase. Rezultatele experimentale obținute pînă în prezent par să justifice speranțele și să îndreptățească considerarea imunoconjugatelor ca terapia viitorului în cancer. Pînă la realizarea acestei noi arme terapeutice mult visată, sînt necesare încă studii pe multiple planuri. Dată fiind rapiditatea progreselor făcute în acest domeniu, considerăm că nu este lipsită de interes enumerarea succintă a direcțiilor principale de cercetare pentru a familiariza cititorul cu unele noțiuni care s-ar putea ca în cîțiva ani să devină limbajul curent în oncoterapie.

a) Caracterizarea antigenelor tumorale: topografia lor, densitatea pe membranele celulelor, heterogenitatea antigenică (necesitînd administrarea unor cocktailuri adecvate de MoAb), natura chimică a acestor antigene etc.

b) Studierea producerii cu randament sporit a MoAb și selectarea unor noi tipuri de anticorpi „de generația a doua" care să constituie vectorul ideal, eficient, pentru preparatele citotoxice în ceea ce privește afinitatea, aviditatea, puritatea, clasa și subclasa anticorpilor, precum și scăderea antigenicității lor. În prezent se fac eforturi mari în vederea perfecționării obținerii unor anticorpi monoclonali de origine umană sau a anticorpilor hibrizi umani-murini (produși de heteromieloame) care să fie mai puțin imunogeni. Alte studii urmăresc producerea unor fragmente de anticorpi [Fab, Fab′, $F(ab')_2$] care să nu se lege nespecific, citofil, de celulele normale posesoare de receptori pentru anticorpi (receptori Fc) ori a anticorpilor univalenți sau himerici univalenți, care să diminue pericolul modulației antigenice (avînd un singur situs de legare). Au fost obținute succese în generarea unor hibridoame hibride care produc anticorpi bispecifici, adică anticorpi care reacționează concomitent cu 2 antigene diferite, precum și în formarea unor noi tipuri de MoAb prin inginerie genetică.

c) Selectarea efectorilor celor mai potriviți în crearea imunoconjugatelor: citostatice, toxine și izotopi radioactivi. Fiecare tip de efector are avantaje și dezavantaje. De exemplu, printre dezavantajele citostaticelor menționăm necesitatea unor cantități mari de drog, peste 2000 de molecule pentru a ucide o singură celulă canceroasă, sau chimiorezistența tumorilor. Unele toxine ca ricina, abrina, toxina difterică, gelonina, sînt de 1000 de ori mai eficace decît citostaticele în uciderea celulelor și în consecință pot fi utilizate chiar în cazul unor slabe densități a antigenelor specifice pe celulele tumorale. Aceste toxine se leagă însă nespecific de celulele normale, pericol care poate fi evitat prin utilizarea doar a unei părți din molecula de toxină (lanțul A în cazul ricinei sau abrinei) (vezi Crișan, 1983 — în „Chimioterapia actuală", p. 487—494). Din nefericire, această prelucrare chimică reduce mult eficiența citotoxică *in vivo*. În plus, existența unei reactivități încrucișate a MoAb cu celulele normale constituie un pericol mult mai mare în cazul imunotoxinelor, decît în cazul imunoconjugatelor cu citostatice. Izotopii radioactivi par

să fie mult mai ușor abordabili, dar prin cuplarea lor cu anticorpii are loc uneori o scădere marcată a reactivității imune (de exemplu în cazul ^{131}I). În plus, nu toți izotopii folosiți în prezent în diagnosticul tumorilor (radioimunodetecție) sînt utilizabili în terapie; unii au timp de înjumătățire prea scurt (^{99m}Tc, ^{111}In), alții sînt metabolizați în organism (^{131}I, ^{97}Ru). Sînt necesare studii viitoare atît pentru obținerea unor izotopi mai adecvați, cît și pentru investigarea altor izotopi deja existenți (^{67}Cu, ^{90}Y). În plus, posibilitatea legării nespecifice a anticorpilor (prin receptorii Fc) sau a formării unor complexe imune circulante, a fagocitozei, depunerii și excreției acestora pune problema toxicității hepatice, splenice, renale și vezicale. Din acest motiv ar fi necesară evitarea utilizării imunoconjugatelor față de antigene circulante (ca de exemplu CEA sau CA125) și utilizarea unor fragmente de MoAb (Fab, Fab′ sau $F(ab')_2$).

d) Studii biochimice privind alegerea metodelor optime de cuplare permițînd menținerea intactă a capacităților funcționale a moleculei de anticorp, ca și a celei efectoare cu activitate citotoxică. Cercetările urmăresc posibilitatea legării mai multor molecule de citostatice de o singură moleculă de anticorp, de exemplu prin intermediul unei substanțe intermediare (cărăuș) acoperită de citostatice, prin incapsularea chimioterapicelor în lipozomi sau prin utilizarea ca ligant a proteinei A din stafilococ (Moraru și col., 1986).

e) Studierea eficienței imunoconjugatelor în distrugerea celulelor maligne realizată in 3 etape. În prima etapă se apreciază capacitatea conjugatelor de a omorî celulele canceroase cultivate *in vitro*, doza letală pentru diverse tipuri de tumori etc. În etapa a doua eficiența acelorași conjugate este apreciată *in vivo* la șoareci atimici (nuzi) la care au fost transplantate tumori umane (xenotransplante). S-a constatat că unele imunotoxine foarte eficiente *in vitro* sînt mai puțin eficiente *in vivo* și invers. Aceste cercetări furnizează și primele indicii privind farmacocinetica, doza, calea optimă de administrare, legarea specifică a conjugatelor de celulele tumorale, interiorizarea acestora în celule, decuplarea agenților efectori de anticorpi în interiorul celulei pentru a-și putea exercita funcțiile ucigașe etc. Abia în etapa a treia se încearcă eficiența clinică a imunoconjugatelor la bolnavi cu forme avansate de tumori, care nu au răspuns la tratamentele convenționale. Fiecare etapă furnizează informațiile necesare pentru trecerea la etapa următoare, dar de fiecare dată pot să apară probleme noi, îngreunînd transpunerea în clinică a unor conjugate, care s-au dovedit foarte eficiente experimental. De exemplu, imunoconjugatele obținute cu MoAb anti-CEA s-au dovedit complet netoxice în studiile *in vivo* la șoareci. La oameni însă se pot obține efecte secundare toxice datorită legării conjugatelor de granulocitele umane, care posedă un antigen ce reacționează încrucișat cu anticorpii anti-CEA. Granulocitele murine sînt lipsite de acest antigen și de aceea imunoconjugatele reacționează exclusiv cu tumoarea umană transplantată în prealabil la aceste animale.

f) Studii clinice privind capacitatea unor anticorpi monoclonali de a depista tumorile și/sau metastazele. Astfel de cercetări de localizare a tumorilor *in vivo* se fac prin radioimunodetecție, folosind anticorpi cuplați cu izotopi radioactivi și prin studii imunohistologice după rezecția tumorilor. Aceste cercetări sînt absolut necesare pentru a se putea apre-

cia gradul de difuziune a MoAb din circulație în interiorul tumorii (cunoscută fiind slaba vascularizație a majorității acestora), proporția celulelor reactive, interiorizarea anticorpilor etc. Cercetările de radioimunodetecție au demonstrat utilitatea unor anticorpi monoclonali în depistarea tumorilor și au fost urmate de primele încercări de imunoterapie prin cuplarea acestora cu izotopi radioactivi (^{131}I) (tabelul 7.XIV). Aceste studii pilot au urmărit toxicitatea tratamentului, dozele optime, efectele secundare, căile de administrare și efectele antitumorale. Rezultate promițătoare au fost obținute prin administrarea i.p. a MoAb conjugați cu ^{131}I la 15 bolnave de cancer ovarian. Au fost semnalate unele RC, precum și RP la majoritatea bolnavelor în stadiul III, cu tumori reziduale minime. Fenomenele toxice au apărut doar la doze mari de conjugate (3700 MBq) (Grupul Oncologic englez Hammersmith, 1985—1986).

Primele încercări de utilizare clinică a imunotoxinelor au fost făcute *in vitro* pentru prevenirea sindromului de grefă contra gazdă după trans-

TABELUL 7.XIV

Anticorpii monoclonali cuplați cu izotopi (^{131}I și ^{111}In) utilizați în decelarea tumorilor (radioimunodetecție) și în radioimunoterapie (în paranteze, primele trialuri de radioimunoterapie)

Anticorp	Tipul tumorii identificate	Autor
anti-HMFG1 & 2* (115 D8)	*(Ovarian i.p., mamar în efuziuni)* Ovarian, mamar, gastro-intestinal	Epenetos și col. 1985 (Grupul Hammersmith, Anglia) Epenetos și col. 1982—1984
LICR—LON—M8*	Cancer mamar (meta osoase)	Rainsbury și col. ,1983
YPC2/12.1	Cancer mamar, colorectal, teratoame	Smedley și col., 1983
anti-p.96.5	*(Melanom malign)* melanom malign	Larson, Carrasquillo și col., 1985 idem — 1983
48.7	melanom malign	Larson și col., 1983
17—1A	*(Cancere gastrointestinale)*	Sears și col., 1984
17—1A și 19—9	Cancere de colon (metastaze) și gastrointestinale	Mach și col., 1983; Moldovsky și col., 1983; Chatal și col., 1983
791T/36	Cancere gastrointestinale	Farrands și col., 1982; Armitage și col., 1984
791T/36	Cancere ovariene mamare (meta)	Symonds și col, 1985; Williams și col., 1984
791T/36	Osteosarcoame	Armitage și col., 1986
UJ13A	*(Neuroblastom)*	Lashford și col., 1985
230—30.6	Cancere de colon	Leyden și col., 1986
VII—23 și 35 (anti-CEA)	Cancere de colon	Mach și col., 1981—1984

* MoAb față de membrana globulelor de grăsime (MFG) din laptele uman. Antigenul aparține unui grup de antigene denumit și MAM—6.

plantele de măduvă alogenă. Rezultatele obținute prin utilizarea unui cocktail de MoAb cuplați cu ricină sugerează eficiența acestor imunotoxine în diminuarea incidenței bolii (Filipovich și col., 1984; Vallera și col., 1983; Mitsuyatsu și col., 1985; O'Reilly și col., 1984). De asemenea, imunotoxinele și imunoconjugatele s-au dovedit eficiente în curățarea măduvei autologe pentru prevenirea recidivelor în leucemii și limfoame (Uckun și col., 1985; Stong și col., 1984; Muirhead și col., 1983; Ramakrishnan și col., 1984; Myers și col., 1984; Douay și col., 1985).

7.4. Imunoterapia adoptivă

Așa cum am menționat în subcapitolul anterior, imunoterapia adoptivă este o variantă a imunoterapiei pasive, în care transferarea imunității se referă fie la celulele imune (limfocite, monocite), fie la produșii acestor celule, utilizați ca „molecule informaționale" sau „mesageri" (factor de transfer, interferoni, ARN imun, interleukina-2, factor de necroză a tumorilor etc.), care transmit informația imună sau mesajul de activare celulelor efectoare ale bolnavului. Avantajul teoretic al acestei forme de imunoterapie constă în posibilitatea aplicării ei și la bolnavii imunodeficienți în urma evoluției procesului malign sau secundar procedeelor terapeutice.

7.4.1. Imunoterapia adoptivă cu celule

Introducerea imunoterapiei adoptive în clinică s-a datorat rezultatelor obținute experimental, care au demonstrat că dacă se injectează celule limfatice (din splină, ganglioni limfatici, limfă) de la un animal imunizat față de o tumoare la alt animal la care s-a grefat aceeași tumoare, animalul grefat nu mai face cancer. Din aceste studii a reieșit că, pentru a fi eficientă, imunoterapia adoptivă trebuie să îndeplinească cîteva condiții (Bluming, 1976; Mihich și Fefer, 1983; Rosenberg și col., 1977—1984):

a) celulele trebuie să provină de la animale hiperimunizate față de acea tumoare, deci să fie *limfocite sensibilizate* (sau imune) față de tumoare. Celulele provenite de la animale sănătoase normale sînt ineficiente;

b) celulele imune trebuie să fie *singene* (adică să aibă aceleași antigene de histocompatibilitate ca și celulele animalului cu tumoare primitor, deoarece pentru a acționa *in vivo* celulele imune transferate trebuie să rămînă în viață la animalul primitor;

c) pentru a fi eficiente, sînt necesare *cantități mari* de celule imune (pentru regresia unui nodul tumoral mai mic de 1 cm sînt necesare aproximativ 100 de milioane de limfocite sensibilizate). Din acest motiv, imunoterapia în tumori mari este ineficientă. Creșterea potențialului terapeutic se poate realiza însă prin tratamente citoreductive prealabile (chirurgicale, iradiere, chimioterapie);

Scanned with OKEN Scanner

d) Succesul imunoterapiei adoptive depinde de *intervenția factorilor gazdei*, adică a celulelor supresoare din organismul primitorului. Este necesară eliminarea sau depleția acestora înainte de transferul limfocitar, fie prin preiradiere, fie printr-un tratament cu doze moderate, necurative, de citostatice (chimioimunoterapie adoptivă).

Această modalitate terapeutică este practic inabordabilă în clinică, deoarece în cazul oamenilor identitatea antigenelor de histocompatibilitate este extrem de rară, cu excepția gemenilor identici, monozigoți. În plus, hiperimunizarea *in vivo* cu celule tumorale nu se poate face din motive etice. Deoarece transpunerea modelelor experimentale este imposibilă, s-au încercat alte două modalități: utilizarea limfocitelor alogene sau a limfocitelor proprii (autologe) imunizate și/sau activate *in vitro*.

Experimental, imunoterapia adoptivă cu celule alogene generează în plus probleme complexe, datorită histoincompatibilității dintre celulele donatorului și cele ale primitorului: respingerea grefei sau reacția de grefă contra gazdă (GVH — „Graft Versus Host"). Chiar în cazul administrării unor limfocite provenite de la animalele hiperimunizate, s-a constatat că este necesară chimioterapia și/sau iradierea prealabilă a primitorului, din două motive: întîi, pentru prevenirea respingerii limfocitelor, deoarece acestea, pentru a fi eficiente, trebuie să persiste și să prolifereze un anumit timp și, în al doilea rînd, pentru prevenirea sau diminuarea reacției de grefă contra gazdă. Rezultatele cele mai constante au fost obținute cu transplante de măduvă alogenă în leucemii. S-a constatat că, spre deosebire de limfocitele singene, limfocitele alogene au un efect antileucemic.

Încercările de imunoterapie adoptivă în clinică au fost rare, realizate empiric și în majoritatea lor nu s-a ținut seama de criteriile demonstrate experimental decît în ultimii ani. Probabil din acest motiv rezultatele obținute au fost neconcludente.

7.4.1.1.
Imunoterapia adoptivă cu limfocite

Primele tentative au apărut după publicarea de către Sumner și Foraker, în 1960, a unui caz de melanom malign cu metastaze la care au fost transfuzați 250 ml sînge provenit de la un donator la care se semnalase în antecedente o regresie spontană de melanom. Autorii au observat regresia completă a metastazelor, bolnavul rămînînd în viață pînă la 6 ani după transfuzie. Ulterior, diferiți autori au încercat imunoterapia adoptivă fie cu sînge integral (ABO și Rh compatibil), fie cu concentrate leucocitare. Problema principală o constituia găsirea unui donator care să aibă imunitate față de forma particulară de cancer a primitorului. Au fost încercate numeroase variante.

a) Transfuzie de sînge, limfocite din canalul toracic sau celule splenice de la donatori normali sănătoși sau de la rudele apropiate ale bolnavului (în speranța existenței unei reacții imune prin cohabitare) (Woodruff și Nolan, 1963; Symes și Riddel, 1968; Schwarzenberg și col., 1966; Yonemoto și col., 1972—1976; Takakura și col., 1975). Tratamentul cu limfocite alogene normale nu pare să aducă vreun beneficiu (Rosenberg și Terry, 1977). Unii autori consideră că transfuziile postoperatorii în

unele forme de cancer au chiar efecte negative, crescînd frecvența recidivelor și metastazelor și scăzînd supraviețuirea. În schimb, transfuziile după chimioterapie sau iradiere necurativă par să aibă efecte benefice (Yonemoto, 1976; Sato, 1970).

b) Tratarea bolnavilor cu limfocite xenogene provenite din ganglionii limfatici ai unor animale imunizate cu tumori umane (Symes și Riddel, 1978). Accidentele fatale ale acestei terapii au determinat abandonarea ei.

c) Imunizarea cu celule sau „antigene tumorale" a unor voluntari sănătoși sau a membrilor familiei și folosirea acestora ca donatori de celule imune (Neff și col., 1975). Considerăm că lipsa de eficiență și periculozitatea acestui mod de abordare justifică evitarea unor tentative similare.

d) Raritatea cazurilor de remisiuni tumorale spontane a determinat folosirea leucocitelor provenite de la bolnavii cu aceeași formă de cancer după rezecția tumorii, dar fără rezultate benefice evidente (Teimourian și McCune, 1963; McPeak, 1971). Nadler și Moor (1965—1969) au folosit tehnica sensibilizării și transfuziilor încrucișate între doi bolnavi cu același tip de cancer. După imunizarea bolnavului X cu celule tumorale de la bolnavul Y și invers, autorii au transfuzat, la partenerul său concentratele leucocitare de la bolnavul imunizat. Deși au fost obținute unele rezultate, acestea au fost rare: din 118 cazuri tratate, 3 au dat răspunsuri complete și 20 de răspunsuri parțiale. Datele au fost confirmate ulterior și de alți autori (Krementz și col., 1976). Din cauza complicațiilor, uneori extrem de severe, generate de incompatibilitatea HLA a celulelor transfuzate, această metodă a fost abandonată. În plus, au fost semnalate creșteri ale transplantelor tumorale folosite la imunizare, necesitînd intervenții chirurgicale.

În ultimii ani, progresele obținute în izolarea limfocitelor umane și în înțelegerea problemelor de imunologie tumorală au readus în discuție imunoterapia cu limfocite alogene în tumori solide. Teoretic, această abordare se bazează pe 3 tipuri de argumente:

a) Celulele tumorale posedă adesea antigene de histocompatibilitate străine față de antigenele celulelor sănătoase ale bolnavului, dar similare (sau identice) cu antigenele de histocompatibilitate normale ale altor persoane, complet neînrudite (Martin și col., 1973; Parmiani și Invernizzi, 1975; Pellegrino și col., 1981; Festenstein și Smith, 1981). Aceste antigene tumorale de histocompatibilitate complet străine („alien histocompatibility antigens") explică de ce, prin administrarea repetată a unor amestecuri de limfocite alogene apar reacții imune eficiente față de propria tumoare. Fenomenul a fost demonstrat experimental și clinic, la bolnavii cu leucemii sau tumori solide (Martin și col., 1977; Maschini și col., 1977; Bortin și col., 1979; Truitt și col., 1982; Bach și col., 1978; Zarling și col., 1978; Strausser și col., 1981; Tempelis și col., 1983).

b) Experimental, administrarea limfocitelor alogene previne dezvoltarea transplantelor tumorale cu condiția ca să aibă loc o reacție moderată, subclinică, de grefă contra gazdă. Fenomenul a fost denumit de Katz și col., (1972) „efect alogen" și existența lui a fost confirmată de numeroși autori. În clinică, acest efect stă la baza transplantelor de măduvă de la donatori alogeni în leucemii. Autorii japonezi consideră că efectul poate fi obținut nu numai prin limfocite, ci și prin grefe cuta-

nate alogene, care s-au dovedit experimental eficiente în creşterea rezistenţei faţă de tumori (Kobayashi şi Hosokawa, 1981).

c) Administrarea citostaticelor înainte de imunoterapia adoptivă s-a dovedit esenţială în obţinerea rezultatelor antitumorale experimentale. Citostaticele (şi probabil şi iradierea) acţionează la mai multe niveluri: scad masa tumorală prin activitatea lor citostatică, scad factorii supresori ai organismului gazdă, cresc susceptibilitatea celulelor canceroase la acţiunea citolitică imună şi induc modificări ale antigenicităţii celulelor tumorale (Turk şi col., 1972; Fefer şi col., 1970—1982; Nicolin şi col., 1972; Borsos şi col., 1976; Greenberg şi col., 1980). În plus, studiile efectuate în ultimii ani au scos în evidenţă efectul imunomodulator al citostaticelor (Mihich şi col., 1985; Ozer, 1985; Spreafico, 1980).

Noua abordare clinică a imunoterapiei cu limfocite alogene în tumorile solide a fost preconizată de cercetătorii japonezi. Bolnavii au fost trataţi iniţial cu doze mici de citostatice (sau iradiere) pentru distrugerea celulelor supresoare, doze ineficiente antitumoral. În majoritatea cazurilor s-a folosit ciclofosfamida în doze de 100 mg/zi timp de 3 zile consecutiv, mai rar adriamicina în doză unică de 20—30 mg. Tratamentele au fost bine tolerate, fără semne de toxicitate. După 1—2 zile s-au administrat 5—7 $\cdot$ 10^7 limfocite alogene izolate din aproximativ 100 ml sînge provenit de la donatori tineri, sănătoşi, neînrudiţi. Această schemă terapeutică a fost repetată lunar, pînă la obţinerea remisiunilor clinice (de minimum 3 ori), folosindu-se de fiecare dată limfocite provenite de la alt donator. Studiile iniţiale realizate de Sato şi Sato pe 218 cazuri au fost confirmate ulterior pe 500 de cazuri de cancere în stadii avansate, care nu au răspuns la tratamentele convenţionale (iradiere sau citostatice). Rezultatele obţinute au fost încurajatoare: două treimi din bolnavi au supravieţuit peste 1 an (o treime din aceştia peste 3 ani), iar la 20—30% din cazuri s-a constatat o reducere de 50%, sau mai mare, a masei tumorale (Sato şi Sato, 1982., Kondo şi McCarty, 1984). Validitatea potenţialului terapeutic al acestei modalităţi de imunoterapie adoptivă cu limfocite alogene se va putea face prin studii viitoare randomizate.

7.4.1.2.
Imunoterapia adoptivă în transplante medulare

Transplantele de măduvă hematoformatoare au fost utilizate la unele cazuri cu malignităţi hematologice (leucemii şi limfoame) refractare la tratament, cărora li s-au administrat doze mari de radiochimioterapie, avînd drept consecinţă aplazia medulară. La unii din aceşti bolnavi s-au putut aplica transplante singene datorită existenţei unui geamăn monozigot sănătos (Thomas şi col., 1959; Fefer şi col., 1981, 1982; Appelbaum şi col., 1981). Din nefericire, această modalitate terapeutică s-a dovedit eficace doar temporar. Transplantarea măduvei sau a limfocitelor din sînge sau canalele limfatice nu a influenţat proporţiile recidivelor la puţinele cazuri care au avut fraţi sau surori gemene (Yonemoto, 1976; Fefer şi col., 1981). Prelungiri semnificative ale supravieţuirii bolnavilor cu leucemii acute (mai ales nelimfoide), după radiochimioterapie masivă au fost obţinute prin transplante de măduvă provenită de la fraţi negemeni sau de la alţi donori neînrudiţi dar histocompatibili (identici la ti-

pizarea HLA—A și B și în reacția mixtă limfocitară) (Thomas și col., 1979—1982; Gale și col., 1982, 1985). Eficiența acestor transplante este însă umbrită de apariția sindromului de grefă contra gazdă (GVH — „Graft Versus Host"), a cărui gravitate este proporțională cu disparitatea în antigenele de histocompatibilitate majore și minore. Reacțiile de grefă contra gazdă au fost observate și experimental, atunci cînd s-a administrat unui primitor imunosupresat limfocite imunocompetente de la un donator alogen. Ele se datorează reacției imune indusă de limfocitele T ale donatorului, din grefă, contra celulelor donatorului.

Sindromul, sau boala GVH, poate fi acut sau cronic. Boala acută apare la 7—10 zile după transplant, fiind caracterizată prin febră, eritem, erupție maculo-papulară pe față, palme, tălpi sau trunchi, urmată de exfoliere și de depigmentare, iar în unele cazuri, hiperacute, de necroza epiteliilor cutanate și ale mucoaselor conjunctivale, intestinale și vezicale. Simptomele gastrointestinale sînt frecvente: anorexie, vărsături, dureri abdominale puternice, diaree, malabsorbție, uneori hemoragii și infecții secundare, insuficiență hepatică acută. Mortalitatea este foarte mare, iar supraviețuitorii fac adesea forma cronică a bolii.

Sindromul cronic apare la aproximativ 30 de zile după transplantare, fie *de novo*, fie după boala acută, sub forma unei erupții cutanate violacee, pseudofoliculare, pe față și membre, fiind urmată de depigmentare, dermatită exfoliativă, alopecie și uneori de sclerodermie generalizată. Afectarea epitelială interesează și mucoasele, manifestată prin pierderea papilelor limbii, ca în lichenul plan, ulcerații ale mucoasei bucale, malabsorbție cu pierdere în greutate. Apar de asemenea leziuni hepatice, ducînd la hepatite cronice active, ciroze biliare, precum și insuficiențe pancreatice, sinovite, miozite, bronșiolite obstructive și fibroze pulmonare, imunodeficiențe celulare marcate, ducînd la reactivarea unor virusuri (v. citomegalic, herpes simplex, varicella-Zoster) sau la infecții oportuniste cu germeni normal nepatogeni. Cu toată eficiența tratamentului cu doze mari de prednison în boala acută, prednison acompaniat cu azatioprină, metotrexat, ciclosporina A și de expunerea la raze ultraviolete, în forma cronică, mortalitatea rămîne încă ridicată (10—50%), mai ales în formele severe ale bolii (gradul 3, 4).

Prevenirea sindromului GVH se poate realiza prin tratarea transplantelor medulare alogene, *in vitro*, cu anticorpi monoclonali antilimfocite T în prezența complementului sau cu anticorpi monoclonali cuplați cu citostatice ori toxine (vezi subcap. 7.3.3. și 7.3.4.). De exemplu, într-un studiu multicentric internațional cu MoAb Campath-1 în peste 200 de transplante de măduvă s-a constatat că formele severe de boală de GVH (gradul 3—4) survin doar la 6% din cazuri (majoritatea cu depurare necorespunzătoare a limfocitelor T medulare), comparativ cu 30—60% din bolnavii transplantați cu măduvă histocompatibilă nedepletată (Hale și col., 1986; Cobbold și col., 1986). Prin utilizarea altor tipuri de MoAb antilimfocite T au fost obținute rezultate similare (Prentice și col., 1984; Martin și col., 1985). Se pare că această modalitate terapeutică de mare perspectivă are și două efecte nedorite: primul este creșterea incidenței respingerii grefei datorită reacției imune, de data aceasta a primitorului contra celulelor donatorului, reacția gazdă contra grefă (HVG — „Host Versus Graft"). Al doilea ar fi creșterea frecvenței reci-

inv. 113600

divelor leucemice ca o consecință a abrogării efectului alogen denumit și efectul de grefă-contra-leucemiei (GVL — „Graft Versus Leukemia“) (Odom și col., 1978; Weiden și col., 1981; Mitsuyasu și col., 1985; Apperley și col., 1986). Există speranțe ca în viitor să se poată stabili numărul optim de limfocite T mature din transplantele medulare capabile să mențină efectul antileucemic și grefa în condițiile reducerii la minimum a bolii de grefă contra gazdă.

7.4.1.3.
Imunoterapia cu celule autologe imunizate și/sau activate in vitro

Imunoterapia cu celule autologe are marele avantaj de a evita reacțiile imune generate de antigenele de histocompatibilitate străine. În această formă terapeutică se utilizează limfocitele proprii ale bolnavului care sînt induse, *in vitro*, să devină citotoxice față de tumoarea autologă, sînt verificate și apoi retransfuzate bolnavului. Teoretic, utilizarea limfocitelor autologe a suscitat interesul multor cercetători, datorită similitudinilor cu modelele experimentale realizate cu limfocite singene. Aplicarea practică a întîmpinat greutăți tehnice, în special în obținerea unui număr mare de celule și în cultivarea lor *in vitro*. Primele încercări de sensibilizare *in vitro* a limfocitelor cu celule tumorale autologe sau alogene, urmate de reinjectarea lor la bolnavi, nu au fost fructuoase (Moore și Gerner, 1970; Aust și col., 1970; McKhann și Gunnarsson, 1974). Au fost însă obținute unele răspunsuri parțiale prin stimularea sau activarea limfocitelor *in vitro* cu mitogeni, de exemplu cu fitohemaglutinină (PHA — „Phytohemagglutinin“) sau concanavalina A (con-A), cu condiția ca numărul de limfocite activate să fie suficient de mare, iar cel al celulelor tumorale suficient de mic (Frenster, 1976; Yonemoto, 1976; Cheema și Hersh, 1972).

În ultimii ani au fost realizate progrese tehnice remarcabile, care au readus în atenția cercetătorilor această formă de imunoterapie. Grație separatoarelor de celule se pot obține în prezent un număr mare de leucocite (leucofereză) sau chiar de limfocite (limfofereză) din sîngele periferic, evitîndu-se operațiile traumatizante anterioare pentru prelevarea celulelor din canalul toracic. Recent s-a reușit înalta purificare a monocitelor, ca și a limfocitelor cu ajutorul elutriatoarelor (countercurrent centrifugal elutriation), cu un randament foarte ridicat ($6 \cdot 10^9$ monocite). A doua realizare o constituie posibilitatea cultivării și proliferării *in vitro* a limfocitelor datorită obținerii factorului de creștere al limfocitelor T (TCGF), cunoscut mai ales sub denumirea de interleukina-2 (IL-2). Progrese importante au fost obținute și în cultivarea celulelor tumorale proaspăt recoltate de la bolnavi. În plus, tehnicile actuale de identificare a subpopulațiilor limfocitare cu ajutorul anticorpilor monoclonali fac posibilă evidențierea subpopulațiilor efective în eradicarea tumorilor, precum și a celor care suprimă acest efect.

Studiile de imunoterapie cu limfocite autologe urmează două direcții principale de generare a reactivității antitumorale: prima constă în sensibilizarea *in vitro* față de celulele tumorale autologe (sau alogene de același tip și localizare), iar a doua, de activare *in vitro* cu lectine, interleukină-2 sau cu limfocite alogene.

Scanned with OKEN Scanner

În general, încercările de imunizare sau *sensibilizare specifică* sînt tehnic dificile și au un randament redus. Ele se realizează prin cocultivarea limfocitelor cu celulele tumorale timp de 5—7 zile, urmată de proliferarea și clonarea acestora în mediu cu IL-2 și testarea efectului citotoxic (Hersey și col., 1981; Vose și Bonnard, 1982; Vánky și col., 1982). În prezent mai există greutăți în aplicarea acestui tip de tratament. În primul rînd, nu toate tumorile pot fi cultivate *in vitro*, metodele de izolare a celulelor tumorale, de purificare a lor pentru a nu conține alte celule contaminante (limfocite, macrofage, celule de susținere etc.), de îndepărtare a factorilor blocanți (complexe imune, anticorpi) mai necesită perfecționări viitoare. În al doilea rînd, numai în aproximativ jumătate din cazurile testate s-a putut obține sensibilizarea limfocitelor bolnavilor față de propria tumoare *in vitro*. Randamentul celulelor efectoare obținute este prea mic pentru o imunoterapie efectivă. În plus, testarea activității citotoxice a acestor limfocite *in vitro* nu garantează eficiența lor *in vivo*. Experimental s-a constatat că uneori limfocitele efectoare *in vivo* sînt cele „helper“, capabile să recruteze alte celule ale gazdei și să le amplifice activitatea de distrugere a tumorilor, și nu cele ce s-au dovedit citotoxice *in vitro* (Greenberg și col., 1981; Cheever și Greenberg, 1985; Ting și col., 1979; Trevers și col., 1975; Alaba și Berstein, 1978; Rosenstein și col., 1984). În plus, nu este exclusă proliferarea limfocitelor supresoare in vitro, iar administrarea lor la bolnavi este contraindicată.

Cealaltă alternativă de obținere a limfocitelor necesare unei imunoterapii corespunzătoare este *activarea* limfocitelor *in vitro* cu fitohemaglutinină (PHA), interleukină-2 (IL-2) sau prin alostimulare (cocultivare cu limfocite alogene) (Rosenberg, 1984; Strausser și col., 1981; Hersey și col., 1981; Zarling și col., 1981; Vánky și col., 1982; Vose și col., 1982—1983; Balch și col., 1985; Lotze și col., 1981; Mazumder și col., 1983—1985; Parmiani și col., 1985; DeVries și col., 1984). Aceste tratamente induc apariția unor celule ucigașe (killer) activate (AK) capabile să distrugă celulele tumorale autologe sau alogene, lăsînd nevătămate leucocitele, limfoblastele, celulele hepatice, pulmonare sau alte celule autologe normale. Ulterior, prin cultivare în prezența IL-2 celulele killer activate pot fi propagate și înmulțite *in vitro*, fără să-și piardă specificitatea funcțională. Încercările de aplicare în clinică a acestei noi modalități de imunoterapie adoptivă sînt abia la început, necesitînd încă studii aprofundate complementare. Ele s-au dovedit accesibile în special datorită posibilității obținerii unor cantități mari de IL-2 recombinant prin inginerie genetică (rIL-2). Studiile de faza I realizate cu limfocite autologe activate cu PHA (PAK) sau cu IL-2 (LAK), în doze variate, la bolnavi în stadii avansate de cancer, au demonstrat aplicabilitatea metodei. La administrarea unor doze mici, între 1,5—$5 \cdot 10^8$ de celule, nu s-au observat fenomene toxice secundare, dar la doze mari, de $17 \cdot 10^{10}$ celule activate cu PHA (PAK) s-au semnalat frisoane și febră, cefalee (50%), grețuri și vărsături (30%). Dacă se administrează în prealabil ciclofosfamidă, pentru inhibarea celulelor supresoare, toxicitatea nu crește. Tratamentul a fost aplicat la bolnavi cu tumori extinse, avansate (de cîteva kilograme), așa că absența efectelor terapeutice era de așteptat. În prezent se studiază metodele cele mai potrivite de activare a limfocitelor și de propagare *in vitro*, utilizarea limfocitelor intratumorale (TIL)

pentru activare, dozele maxime tolerate, ritmul tratamentelor, întreținerea activării și proliferării acestora *in vivo* prin administrarea concomitentă de IL-2 etc. (Rosenberg și col., 1986; Cheever și col., 1982; Donohue și col., 1983; Mazumder și col., 1984; Nishimura și col., 1986). Speranțele investite în această nouă modalitate terapeutică, date de succesele obținute experimental, vor fi confirmate (sau infirmate) de studii aprofundate în viitor. (vezi 7.4.2.4.).

7.4.2.
Imunoterapia adoptivă, cu produse celulare sau fracțiuni subcelulare (mediatori și efectori)

O alternativă atrăgătoare a imunoterapiei adoptive constă în administrarea unor substanțe (produse biologice), capabile să corecteze deficitul imun, în locul celulelor întregi. În mod analog, deficitul de glucocorticoizi datorită insuficienței hipofizare, este mult mai ușor de tratat cu ACTH decît cu transplante de hipofiză. O situație similară apare și în cazul unor efectori, ca de exemplu insulina; tratarea diabeticilor cu insulină este infinit mai accesibilă comparativ cu transplantarea celulelor beta-pancreatice. Condiția principală în această formă de imunoterapie adoptivă este punerea în evidență a mediatorilor (ca în cazul ACTH) sau a efectorilor (insulina). Cercetările din ultimul deceniu au demonstrat că și în cazul sistemului imun există unele substanțe produse mai ales de limfocite (limfokine) și de monocite/macrofage (monokine), substanțe cu efecte mediatoare și/sau efectoare. S-a constatat că în cursul reacțiilor imune limfocitele și macrofagele transmit „mesajul imun“ altor celule nesensibilizate tocmai prin aceste produse celulare, denumite cu un termen larg citokine. Edificarea unui răspuns imun adecvat este dependentă de capacitatea celulelor implicate în răspuns de a produce astfel de „mesageri“ biochimici, de a recepționa mesajele primite și de a răspunde la ele. Toate celulele sistemului imun sînt interconectate, grație acestor produși celulari care ordonă proliferarea, maturarea, activarea sau sistarea activității diferitelor compartimente ale sistemului. Deficiențe în producerea sau recepționarea unor astfel de mesageri va afecta profund răspunsul imun. În cazurile acestea administrarea unor mesageri de proveniență exogenă ar putea duce la restaurarea funcției imune alterate. Utilizarea unor astfel de substanțe ar oferi unele avantaje (Deckers și col., 1976; Pilch și col., 1976, 1980):

a) se evită sensibilizarea bolnavilor la antigenele de histocompatibilitate străine, deoarece mesagerii nu posedă antigenele complexului major de histocompatibilitate;

b) se previne apariția reacției de grefă contra gazdei;

c) se pot injecta repetat, fără să se inducă formarea de anticorpi, deoarece aceste substanțe sînt în general slab antigenice (argument valabil doar parțial);

d) substanțele acționează singure, nefiind astfel necesară administrarea concomitentă de adjuvanți, ca în cazul antigenelor tumorale;

e) produșii biologici celulari pot induce un răspuns imun chiar în cazurile cu imunodepresie, deoarece ei restaurează imunitatea;

f) în cazul purificării lor, se elimină contaminarea cu factori blocanți sau facilitanți, prezenți adesea în serul bolnavilor cu tumori.

Inițial, astfel de încercări de imunoterapie adoptivă la bolnavii canceroși au fost relativ puțin frecvente și au utilizat diferite substanțe nepurificate: factorul de transfer, ARN-imun, interferon. În ultimii ani s-au făcut progrese remarcabile prin punerea în evidență a unor noi mediatori ai informațiilor interleucocitare, denumiți interleukine, purificarea diferiților mesageri sau efectori și producerea lor în cantități mari prin inginerie genetică: interferoni, interleukina-2, limfotoxina, factorul de necrozare a tumorilor, interleukina-1, interleukina-3 (CSF) etc. Studierea efectelor acestora este doar la început, dar se pare că impactul clinic va depăși pe cel al hormonilor. Vom începe cu substanțele cele mai controversate, dar și cele mai studiate și anume cu interferonii. Vor fi expuse mai pe larg aceste substanțe, dat fiind faptul că în literatura noastră există puține referate generale, spre deosebire de imunomodulatorii nespecifici, care au fost tratați pe larg în articole și monografii.

7.4.2.1.
Interferonii (IFN)

Interferonul a fost considerat de descoperitorii lui, Isaacs și Lindemann (1957), ca o singură substanță, produsă de celulele infectate cu un virus, substanță capabilă să inducă rezistența altor celule la infecția nu numai cu același virus, ci și cu alte virusuri neînrudite. A fost denumit interferon, deoarece s-a considerat că rezistența se instalează printr-un fenomen de interferență virală. Ulterior s-a constatat că interferonul nu este o substanță unică, activitatea antivirală fiind demonstrată la mai multe tipuri de proteine și glicoproteine care formează o familie sau un sistem „sistemul interferon". Efectul antiviral are specificitate de specie, adică interferonii produși de celulele umane au activitate preferențială asupra celulelor umane.

Nomenclatura interferonilor (IFN) a fost modificată de două ori în ultimii 15 ani (tabelul 7.XV și 7.XVI). Prima nomenclatură, astăzi complet abandonată, ținea seama doar de rezistența IFN la aciditate (pH2) și de tipul celulelor folosite pentru producerea lor: interferon tip I, care putea fi leucocitar, limfoblastoid sau fibroblastic și interferon tip II, denumit și imun. Ulterior s-a constatat că există două clase distincte de interferoni în cadrul tipului I: alpha (α) și beta (β). Virtual, toate celulele nucleate sînt capabile să producă interferoni alfa și beta în urma infectării lor virale, dar în proporții diferite. De exemplu, interferonii produși de limfocite și limfoblaste sînt reprezentați de 85—90% IFN-alfa și doar 10—15% de IFN-beta. În cazul fibroblastelor, proporția este inversă. Interferonul de tip II, denumit gamma (γ), este produs de limfocitele T sensibilizate, în urma contactului cu antigenul imunizant. Noua nomenclatură OMS (1984) a fost necesară datorită suprapunerilor de denumiri ale subtipurilor de IFN-alfa recombinant, adică obținut prin inginerie genetică. În prezent se utilizează denumirile de interferon alfa, beta și gamma pentru interferonii naturali, eventual cu indicarea celulelor producătoare (N de la linia limfoblastică Namalwa, care produce cantități mari de IFN prin infectare cu virusul Sendai). S-a constatat că

TABELUL 7.XV

Tipurile de interferon uman și caracterele lor. Denumirile în perioada 1980—1984 (în paranteze denumirile dinainte de 1980)

Tip de IFN	Celule producătoare	Inductori de IFN (stimuli de inducere)	Caractere (greutate moleculară, natură)	Subtipuri	Activitatea principală
IFN-α (Tip I-leucocitar) (Tip I-limfoblastoid)	Limfocite B, nule, limfoblaste, macrofage, celule NK	Virusuri, Celule străine Inductori microbieni sau sintetici	GM 18—20.000 daltoni, stabil la pH 2, proteină dimerică sau oligomerică, 165 sau 166 de aminoacizi, mai puțină specificitate de specie	Aproximativ 16 gene pe cromozomul 9 (p. 21→p. ter)	Antivirală Activează celulele NK Imunoreglatoare
IFN-β (Tip I-fibroblastic)	Fibroblaste Celule epiteliale	Virusuri, acizi nucleici, inductori microbieni sau sintetici	GM 21—24.000 daltoni, stabil la pH 2, glicoproteină dimerică sau oligomerică, 166 de aminoacizi, specificitate de specie mai mare decît α-IFN.	2 gene sau mai multe pe cromozomul 9 (p. 21→p.ter)	Antivirală Activează celulele NK Imunoreglatoare
IFN-γ (Tip II-imun)	Limfocite T	Mitogeni Antigene	GM 40—73.000 daltoni, labil la pH2 glicoproteină dimerică sau polimerică, 146 de aminoacizi, specificitate de specie	1 genă pe cromozomul 12(q.24.1)	Activează celulele NK Antivirală Imunoreglare (mai potent decît α și β

există minimum 16 subtipuri de IFN alfa, iar unele au putut fi obținute în cantități mari prin inginerie genetică (recombinarea ADN, gena care codifică un subtip de IFN uman a fost introdusă în genomul unei bacterii, E. coli). Aceste subtipuri apar sub denumirea de interferon alfa-1, alfa-2 etc. (tabel 7.XVI). Deosebirea dintre cele 3 molecule de interferon alfa-2 produse în prezent de diferite firme comerciale constă doar în diferențele în aminoacizii care ocupă poziția 23 și 34 din lanțul celor 166 de aminoacizi care formează molecula de IFN.

7.4.2.1.1.
Inductorii de interferoni

S-a constatat că celulele normale nu produc spontan IFN, ci numai în urma infectării cu virus sau a stimulării lor *in vitro* sau *in vivo*, cu alți agenți denumiți inductori de interferoni, agenți de origini foarte variate (Kirchner, 1982, 1984; Preble și Friedman, 1983; Mihich și Feher, 1983; Friedman și Vogel, 1983).

a) Paraziți intracelulari; virusuri, ricketsii, chlamidii, mycoplasme, unele bacterii *(Brucella abortus, Lysteria monocytogenes, Haemophylus influenzae, Nocardia)* sau protozoare (toxoplasma). Agenții virali vii sau omorîți, cu ARN sau ADN, constituie inductorii de IFN cei mai buni, dar există și la aceștia diferențe marcate între capacitatea inductoare ridicată

TABELUL 7.XVI

Denumirile diferitelor tipuri și subtipuri de interferoni, înainte și după 1984
Denumirile comerciale ale unora din IFN naturali sau recombinanți

Înainte de 1984	După 1984	Sursa preparatului natural	Denumirea comercială	Producător
IFN-alpha (IFN-α)	Interfon alfa			
Naturali				
IFN-Le	alfa	Leucocite		Dr. Cantell, Crucea Roșie Finlanda
IFN-α (Ly)	alfa-N1	Limfoblaste (linia Namalwa)	Wellferon	Wellcom
Recombinant				
rIFN-alpha-A	alfa-2a	Recombinant (E. coli)	Roferon-A	Hoffmann-LaRoche
rIFN-alpha-2	alfa-2b	Recombinant (E. coli)	Intron-A	Schering-Plough
rIFN-alpha-2 arg.	alfa-2c	Recombinant (E. coli)	Berofor	Boehringer Ing.
rIFN-alpha-1	alfa-1			
rIFN-alpha-D	alfa-D			
rIFN-alpha-A/D	alfa-A/D			
IFN-beta (IFN-β)	Interferon beta			
Natural Fibroblastic IFN-β		Fibroblaști	Fiblaferon	Rentscler/Biofe-ron
Recombinant rIFN-β				Toray Ind.
IFN-Gamma (IFN-γ)	Interferon gamma			
Natural		Limfocite T		
Recombinant: rIFN-γ			Immuneron	Biogen

a unora (Sendai, unele reoviridae) sau foarte slabă a altora (rotaviridae). Se pare că imunomodulatorii utilizați larg în imunoterapia nespecifică acționează și prin faptul că sînt inductori de interferon (C. parvum, BCG Krestin, OK-432. SPG-2 etc.).

b) Unele produse bacteriene, ca de exemplu: endotoxine, lipopolizaharida (LPS), toxina A a stafilococului etc.

c) Acizii nucleici (în special ARN dublu catenar) naturali sau sintetici. Unele poliribonucleotide sintetice au fost și sînt utilizate în imunoterapia nespecifică a cancerului datorită proprietăților lor inductoare de IFN: de exemplu, poli I:C (acid poliinosinic-policitidinic) sau poli U:A (acid poliuridinic-poliadenilic). Din cauza toxicității și instabilității lor *in vivo*, s-a preconizat utilizarea unui complex stabilizat cu poli-L-lizină (poli ICLC), complex mai puțin toxic și mai rezistent la acțiunea unor enzime *in vivo* (nucleaze).

d) Alte substanțe chimice: unii polimeri organici, ca piran, MVE-2 sau alți polianioni (acid poliacrilic, polimetacrilic, polisulfați, polifosfați) sau unele substanțe cu greutate moleculară mică: isoprinosin, tiloron, cicloheximidă, kanamicină, albastru de toluidină.

TABELUL 7.XVI

Denumirile diferitelor tipuri și subtipuri de interferoni, înainte și după 1984
Denumirile comerciale ale unora din IFN naturali sau recombinanți

Înainte de 1984	După 1984	Sursa preparatului natural	Denumirea comercială	Producător
IFN-alpha (IFN-α)	Interferon alfa			
Naturali				
IFN-Le	alfa	Leucocite		Dr. Cantell, Crucea Roșie Finlanda
IFN-α (Ly)	alfa-Nl	Limfoblaste (linia Namalwa)	Wellferon	Wellcom
Recombinant				
rIFN-alpha-A	alfa-2a	Recombinant (E. coli)	Roferon-A	Hoffmann-LaRoche
rIFN-alpha-2	alfa-2b	Recombinant (E. coli)	Intron-A	Schering-Plough
rIFN-alpha-2 arg.	alfa-2c	Recombinant (E. coli)	Berofor	Boehringer Ing.
rIFN-alpha-1	alfa-1			
rIFN-alpha-D	alfa-D			
rIFN-alpha-A/D	alfa-A/D			
IFN-beta (IFN-β)	Interferon beta			
Natural Fibroblastic IFN-β		Fibroblaști	Fiblaferon	Rentscler/Biofe-ron
Recombinant rIFN-β				Toray Ind.
IFN-Gamma (IFN-γ)	Interferon gamma			
Natural		Limfocite T		
Recombinant: rIFN-γ			Immuneron	Biogen

a unora (Sendai, unele reoviridae) sau foarte slabă a altora (rotaviridae). Se pare că imunomodulatorii utilizați larg în imunoterapia nespecifică acționează și prin faptul că sînt inductori de interferon (C. parvum, BCG Krestin, OK-432, SPG-2 etc.).

b) Unele produse bacteriene, ca de exemplu: endotoxine, lipopolizaharida (LPS), toxina A a stafilococului etc.

c) Acizii nucleici (în special ARN dublu catenar) naturali sau sintetici. Unele poliribonucleotide sintetice au fost și sînt utilizate în imunoterapia nespecifică a cancerului datorită proprietăților lor inductoare de IFN: de exemplu, poli I:C (acid poliinosinic-policitidinic) sau poli U:A (acid poliuridinic-poliadenilic). Din cauza toxicității și instabilității lor *in vivo*, s-a preconizat utilizarea unui complex stabilizat cu poli-L-lizină (poli ICLC), complex mai puțin toxic și mai rezistent la acțiunea unor enzime *in vivo* (nucleaze).

d) Alte substanțe chimice: unii polimeri organici, ca piran, MVE-2 sau alți polianioni (acid poliacrilic, polimetacrilic, polisulfați, polifosfați) sau unele substanțe cu greutate moleculară mică: isoprinosin, tiloron, cicloheximidă, kanamicină, albastru de toluidină.

Scanned with OKEN Scanner

Toți inductorii menționați determină producerea de IFN alfa și beta.

e) Interferonul gamma este produs de limfocitele T în urma venirii în contact cu antigenele față de care au fost presensibilizate. În plus, s-a mai obținut IFN gamma prin tratarea limfocitelor T cu: mitogeni (PHA, con A, aglutinina din *Lens cunaris)*, forbolesteri, în special forbol miristat acetat (PMA sau TPA) binecunoscuți ca promotori tumorali, ser sau gammaglobulină antilimfocitară, unii anticorpi monoclonali antilimfocite T (OKT3), aloantigene de tipul HLA-A, HLA-B și mai ales HLA-DR sau antigene minore de histocompatibilitate (în reacția mixtă limfocitară), unii mitogeni de origine bacteriană (enterotoxina A și B de stafilococ, OK-432, mitogen din *Mycoplasma arthritidis)*, agenți oxidanți (galactozoxidaza) și ionoforii de calciu.

Prin tratamente combinate se poate obține o producție mult sporită de interferoni (uneori de 100 de ori mai mare), de exemplu cu poli I:C urmat de actinomicină D sau ciclohexamidă; prin PHA plus TPA (pentru IFN gamma) ori prin tratare *in vivo* cu imunomodulatori *(C. parvum,* BCG) urmată de incubare *in vitro* cu poli I:C. Fenomenul denumit „superinducție" s-ar putea să-și găsească în viitor aplicativitate clinică în tratamente combinate.

Producerea de IFN este determinată genetic. Există persoane care răspund bine, deci ale căror celule produc cantități mari de IFN atît la infecțiile virale, cît și la administrarea inductorilor. Alte persoane însă dau răspunsuri slabe (de exemplu persoanele cu HLA-DR2).

Datorită costului ridicat și imposibilității obținerii unor cantități mari de IFN, înainte de anii 1981—1982 s-a încercat tratarea unor bolnavi în stadii avansate ale cancerului cu inductori de interferon. Datele experimentale sugerează eficiența acestora în prelungirea remisiunilor și a supravețuirii animalelor, precum și în regresia unor tumori (Bresłow, 1976; Plescia și col., 1976—1977). Pe lîngă inducerea producerii de interferoni unii agenți aveau și activitate imunomodulatoare și efecte antitumorale directe.

Rezultatele obținute prin utilizarea poli I:C au fost nesatisfăcătoare, agentul administrat ca tratament unic nu a influențat favorabil evoluția bolii, indiferent de doză (0,3—300 mg/m²), iar în tratamente combinate cu citostatice durata remisiunilor și a supraviețuirii nu a crescut semnificativ, în pofida inducerii unor creșteri a IFN seric la bolnavi (Robinson și col., 1976; Levin și col., 1977; McIntyre și col., 1978; Kemeny și col., 1976). La dozele mari de poli I:C au fost semnalate frison, febră, grețuri, vărsături, cefalee, prostrație, citopenie, tulburări de coagulare, creșterea transaminazelor serice (SGOT, SGPT) și uneori reacții de hipersensibilitate (alergice) la preparat (indiferent de doză). S-a considerat că lipsa unor răspunsuri obiective clinice s-ar datora degradării poli I:C de către enzimele serice (ribonucleaze) și s-a preconizat utilizarea unor compuși mai stabili, poli ICLC. Nici acest preparat nu s-a dovedit clinic eficient, fiind, în plus, mult mai toxic. Efectele secundare au fost greu tolerabile: febră, uneori peste 40°C, astenie marcată, frison, hipotensiune, leucopenie etc., iar gradul de inducere a IFN a fost variabil de la bolnav la bolnav (Levin și Levi, 1976; Krown și col., 1985; Hawkins și col., 1985).

O altă poliribonucleotidă sintetică, poli A:U, s-a dovedit mai eficientă, în special în cancerele de sîn operate, cu iradiere postoperatorie. In-

tr-un trial făcut la 300 de bolnave s-a constatat eficienţa preparatului în prelungirea supravieţuirii şi a intervalului fără recidive, precum şi în scăderea semnificativă a recidivelor (Lacour şi col., 1984—1986). Administrarea săptămînală a 30 mg preparat a fost bine tolerată de bolnavi. În prezent, poli A:U este testat în cancere digestive şi în melanoame. Primele încercări cu un alt acid ribonucleic sintetic dublu catenar cu baze nepereche (Ampligen) par de asemenea încurajatoare. Fenomenele secundare sînt tolerabile (febră şi alte simptome similare celor din gripă), iar la doze mari, de 80 mg, au fost semnalate 2 regresii parţiale (din 5 bolnavi trataţi) stabilizarea evoluţiei bolii a fost observată la 3 din 9 bolnavi trataţi cu doze mici, între 10 şi 40 mg (Brodsky şi col., 1985).

În urma producerii unor cantităţi mari de IFN, mai ales recombinant, majoritatea cercetătorilor au abandonat tratamentele cu inductori de interferoni.

7.4.2.1.2.
Efectele interferonilor

Experimental s-a constatat că prin administrarea IFN se inhibă creşterea unor tumori şi se prelungeşte supravieţuirea animalelor (Gresser şi col., 1970). Efectele antitumorale au fost evidenţiate nu numai în cazul tumorilor de origine virală, ci şi în cele de transplantare sau induse chimic. Ele sînt mai marcate în cazul tumorilor de dimensiuni reduse, dar au fost semnalate şi inhibiţia metastazării, precum şi sinergismul cu acţiunea citostaticelor (Gresser, 1977, 1980). Eficienţa în tratamentul cancerului este rezultatul activităţilor multiple ale IFN, activităţi puse în evidenţă mai ales graţie cercetărilor perseverente ale lui Ion Gresser şi col., (Gresser, 1977, 1980; Kirchner şi col., 1982, 1984; Strander, 1973—1977; Friedman şi col., 1983).

a) *Efectele antivirale.* Celulele tratate cu IFN *in vitro* devin rezistente la infecţiile cu virusuri, datorită inhibiţiei replicării virusurilor şi eliberării descendenţilor virali. Mecanismul de producere a acestei rezistenţe este complex şi are loc prin inducerea activităţii unor enzime celulare (o proteinkinază, o oligonucleotid sintetază — 2′5′(A) polimerază şi, secundar, o ribonuclează şi o fosfodiesterază) (Nathanson, 1982). *In vivo,* efectele antivirale cuprind însă şi alte activităţi ale IFN, în special cele asupra celulelor sistemului imun. Toate aceste efecte sugerează posibilitatea introducerii terapiei cu IFN nu numai în bolile date de virusuri, ci şi în unele cancere cu etiologie virală (de exemplu sarcomul Kaposi din SIDA sau unele limfoame).

b) *Efecte antiproliferative.* S-a constatat că IFN exercită un efect inhibitor asupra multiplicării celulelor tumorale (Paucker şi col., 1962). Oprirea din creştere se datorează scăderii ratei de intrare în faza S a ciclului celular, prelungirii duratei ciclului celular (G_1 şi $S + G_2$) sau blocării celulelor în anumite faze (G_2 sau S) (Blackwill şi Taylor—Papadimitriou, 1978; Gresser şi col. 1977, 1980). Efectul antiproliferativ se exercită şi asupra celulelor normale, dar este mult mai pronunţat la cele maligne. Activitatea antiproliferativă poate să explice unele fenomene toxice secundare ale terapiei cu interferoni, ca leucopenia, trombocitopenia sau căderea părului. Sensibilitatea celulelor canceroase la efectul

Scanned with OKEN Scanner

de inhibiție a multiplicării lor *in vitro*, este variabilă. Unele linii celulare de osteosarcoame, carcinoame vezicale cu celule de tranziție sau limfoame (în special limfomul Burkitt) sînt foarte sensibile (inhibiția creșterii de 50% se obține cu 20—30 UI de IFN). Altele sînt mai puțin sensible, iar unele sînt rezistente (Strander și Einhorn, 1977; Horoszewicz și col., 1978; Ito și Bufett, 1980). Chiar în cazul celulelor tumorale proaspăt recoltate și izolate au fost observate diferențe marcate în susceptibilitatea la IFN. S-a constatat că sensibilitatea nu depinde de tipul histologic al tumorii. De exemplu, din 10 tumori ovariene testate *in vitro* cu IFN la 4 s-a constatat o inhibiție marcată a proliferării (80—87%), la 2 mai slabă (38—39%), la 3 nu au fost influențate (9—23%), iar la una s-a observat chiar o creștere a proliferării (502%). Situații similare au fost semnalate în melanoame, leucemii, cancere gastrice, pulmonare și de colon (Schlang, 1982; Bradley și Ruscetti, 1981; Ludwig și col., 1983).

Același fenomen a fost observat și la testarea *in vivo*, obținută prin transplantarea tumorilor umane la șoarecii atimici (nuzi) (Glasgow și col., 1982; Sawada, 1982). În plus, chiar în cazul unor linii tumorale foarte sensibile se pot selecționa celule rezistente la efectul antiproliferativ al IFN (Dron și Tovey, 1983).

Acțiunea inhibitoare depinde de tipul de IFN, doză, prezența receptorilor pentru interferoni celulari etc. S-a constatat că interferonul gamma este mult mai eficient decît beta, care la rîndul său are activitate antiproliferativă mai mare decît tipul alfa (Crane și col., 1978; Blalock și col., 1980; Rubin și Gupta, 1980; Fleischmann, 1982; Harvey și col., 1983). Combinarea unor tipuri diferite de interferoni sau asocierea lor cu citostatice s-a dovedit a fi eficientă chiar în cazul tumorilor semirezistente (Pestka, 1986). Celulele au receptori pentru IFN (similari pentru alfa și beta, distincți pentru gamma), ca și pentru hormonii polipeptidici. Dacă celulele sînt lipsite de receptori, devin insensibile la acțiunea IFN. În plus, s-a constatat că proliferarea celulelor depinde de echilibrul dintre acțiunile antagoniste ale factorilor de promovare a creșterii și ale interferonilor. Spre deosebire de dozele mari de IFN, care sînt net inhibitorii, dozele mici pot să potențeze efectul factorilor de creștere și din acest motiv poate să apară efectul paradoxal stimulator (Inglot, 1983; Quesada și Gutterman, 1984). Ca și în cazul citostaticelor, testarea *in vitro*, furnizează doar date informative privind identificarea celulelor tumorale rezistente, fără să poată prezice însă evoluția cancerului *in vivo*, unde intervine și acțiunea imunomodulatoare a interferonilor.

Recent s-a constatat că pe lîngă efectele antiproliferative (deci citostatice) interferonii au și o activitate distructivă, citolitică asupra celulelor tumorale, activitate care nu se manifestă asupra celulelor normale (Ito și Buffet, 1982; Gewert și col., 1984).

c) *Creșterea exprimării antigenelor pe suprafața celulelor* constituie un alt efect al IFN cu importanță în imunomodulare, dar și în terapie. S-a constatat că exprimarea antigenelor de histocompatibilitate de clasa I (HLA-A, B, C) și de clasa II (HLA-DR) crește în urma administrării tuturor tipurilor de IFN, dar mai ales a tipului gamma. Augmentarea numărului de antigene de clasa II și a receptorilor pentru porțiunea Fc a imunoglobulinelor G are consecințe funcționale: creșterea

capacității macrofagelor de inducere a răspunsului imun (funcția de prezentare a antigenului), respectiv creșterea capacității funcționale a celulelor efectoare ale citotoxicității (activitate ADCC). În plus, în celulele canceroase IFN induc exprimarea unor antigene tumorale sau tumor-asociate, fenomen cu posibile consecințe în inducerea unui răspuns imun și/sau în sporirea susceptibilității celulelor tumorale la activitatea citotoxică a efectorilor (Vignaux și Gresser, 1977; Heron și col., 1978; Imai și col., 1981; Rosa și col., 1983; Paulnock și Borden, 1985; Nakamura și col., 1984).

În cadrul modificărilor fenotipice induse de IFN este de semnalat și efectul reversor, deci de revenire a celulelor tumorale de la un fenotip malign la unul benign, observat mai ales în unele celule leucemice (Gresser, 1982; Kimehi. 1981; Rossi și col., 1977; Hicks și col., 1981; Clemens și col. 1981—1985).

d) *Scăderea sau suprimarea exprimării oncogenelor.* Oncogenele sînt gene ale celulelor normale care reglează proliferarea celulelor în cursul creșterii și dezvoltării normale ale organismului, dar a căror exprimare alterată este implicată în cancerizare (vezi Cancerologia, vol. 1 — p. 382—389 și 921—933). Recent s-a constatat că IFN inhibă exprimarea unor oncogene (src, myc, ras,) care reglează proliferarea celulelor maligne (Lin și col., 1983; Soslau și col., 1984; Jonak și Knight, 1984).

e) *Efecte imunomodulatoare.* Interferonii au efecte multiple asupra sistemului imunologic și din acest motiv joacă un rol principal în modularea răspunsului imun (tabel 7.XVII). Aceste efecte sînt dependente de

TABELUL 7.XVII

Efectele IFN asupra sistemului imun

1. *Multiplicarea celulelor*
   - Inhibă și întîrzie proliferarea limfocitelor indusă de:
     - mitogeni
     - reacția mixtă limfocitară
2. *Formarea de anticorpi*
   - Modulează anticorpogeneza (în funcție de doză și momentul administrării)
     - stimulează formarea de anticorpi (dacă se administrează înainte sau concomitent cu antigenul)
     - inhibă anticorpogeneza (după sensibilizare cu antigen)
     - întîrzie reacția limfocitelor B la mitogeni (PWM)
     - inhibă diferențierea (maturarea) limfocitelor B în plasmocite
     - scade nivelul complexelor imune (antigen-anticorp)
3. *Citotoxicitatea limfocitelor*
   - Amplifică funcțiile celulelor efectoare diferențiate:
     - limfocitelor T citotoxice, crește numărul lor ($CD8^+$), scade numărul T helper ($CD4^+$)
     - celulele NK și recrutarea lor din precursori pre-NK
     - celulele K (ADCC)
4. *Activitatea macrofagelor*
   - Stimulează fagocitoza și distrugerea bacteriilor
   - Stimulează activitatea tumoricidă nespecifică
   - Stimulează activitatea citolitică dependentă de anticorpi (ADCC)
5. *Activitatea neutrofilelor* (dependent de doză)
   - Scade capacitatea bactericidă și răspunsul migrator
   - Crește chemoluminiscența

6. *Producerea și eliberarea de substanțe specifice*
— Crește cGMP
— Inhibă MIF și LIF (depinde de momentul administrării)
— Crește eliberarea de histamină după expunerea la IgE
7. *Antigenele de suprafață*
— Stimulează exprimarea beta-2-microglobulinei și a antigenelor de histocompatibilitate HLA-A, B, C
— Crește exprimarea receptorilor pentru Fc a IgG (Fc gamma)
— Crește exprimarea antigenelor de histocompatibilitate din clasa II, de tip Ia (HLA-DR)
8. *Inhibă unele răspunsuri imune mediate celular* (dependent de doză și momentul administrării) :
— Inhibă hipersensibilitatea de tip întîrziat (teste cutanate)
— Inhibă respingerea grefelor alogene

doza, ritmul și durata administrării, precum și de tipul de IFN. Astfel, interferonul gamma pare să fie de 20—250 de ori mai potent decît tipul beta sau alfa, acționînd ca o adevărată limfokină. Important în eficiența potențială a tratamentului în cancer pare să fie efectul stimulator și amplificator asupra celulelor efectoare ale citotoxicității; limfocite T citotoxice, celule NK, K și macrofage. Celulele NK (natural ucigașe) reprezintă prima linie de apărare a organismului prin faptul că distrug celulele tumorale sau infectate viral în absența unei imunizări (sensibilizări) prealabile. Se pare că ele joacă un rol important și în prevenirea micrometastazelor (Herberman și col., 1980; Oldham, 1981; Stutman, 1977—1983). S-a constatat că IFN crește de 2—10 ori activitatea NK și numărul acestor celule prin recrutarea din precursori (Trinchieri și col., 1978; Zarling și col., 1979; Djeu și col., 1979—1981; Herberman și col., 1980—1983; Einhorn și col., 1978; Wigzell, 1981; Mathé, 1981; Saksela și col., 1979). Efectul apare atît *in vitro*, cît și *in vivo*, fiind dependent de doză (dozele mici au efect mai mare *in vivo*) și de durata tratamentului (administrarea repetată în doze mari duce la scăderea activității NK) (Edwards și col., 1984; Heidemann, 1982; Spina, 1983; Maluish și col., 1983). Creșterea activității celulelor K (ucigașe) și mai ales a activității antitumorale a macrofagelor pare să fie un element esențial al rezultatelor obținute prin tratamentul cu IFN (Paulnock și Borden, 1985). În afară de efectele menționate asupra celulelor citotoxice, s-a constatat că IFN influențează activitatea diverselor compartimente ale sistemului imun, avînd un important rol imunomodulator. Direcția și amplitudinea acestor efecte sînt dependente nu numai de doză, ritm de administrare, durata tratamentului, ci și de starea organismului (tabelul 7.XVII) (Gresser, 1977—1980; Heron și col., 1978; DeMaeyer și col., 1977; Minato și col., 1980; Verma și col., 1979; Paulnock și Borden, 1985; Madenica și Slack, 1985).

Datele prezentate demonstrează concludent complexitatea mecanismelor ce participă la efectele antitumorale ale IFN. Aceste substanțe par să fie un prototip al modificatorilor răspunsurilor biologice, acțiunea lor fiind concomitent directă (asupra celulelor tumorale) și indirectă (asupra sistemului imun).

Scanned with OKEN Scanner

7.4.2.1.3.
Utilizarea clinică a interferonilor

Aplicarea în clinică a fost întîrziată datorită dificultăților tehnice întîmpinate în prepararea și purificarea unor cantități mari de interferoni de origine umană, dată fiind specificitatea de specie a substanțelor (interferonii animali nu sînt eficienți la oameni). Pînă la sfîrșitul deceniului al șaptelea, a fost folosit mai ales IFN-alfa produs de Cantell de la Crucea Roșie din Finlanda, care a reușit să purifice substanța din culturi leucocitare și a pus-o la dispoziția oncoterapeuților. Preparatul, deși cel mai bun existent, conținea doar cantități mici de IFN (aproximativ 1%). Ulterior, datorită preparării anticorpilor monoclonali antiinterferon s-a reușit purificarea înaltă a IFN (peste 90%), iar prin inginerie genetică s-a putut trece la producerea în masă a unor preparate pure concentrate (peste 98% IFN) lipsite de alte substanțe cu potențial toxic.

Primele tentative terapeutice au fost făcute în Franța în 1963 (Falcoff și col.) la 11 bolnavi cu leucemie acută mieloidă în stadii avansate, cu un preparat nepurificat de IFN. Doar la unul din bolnavi a fost constatat un răspuns parțial și din acest motiv această modalitate terapeutică a fost ignorată. Ea se impune atenției în urma rezultatelor obținute de Strander și col., (1971—1981) din Suedia în osteosarcom. După rezecția chirurgicală a tumorii (fără amputație), bolnavilor li s-a administrat intramuscular IFN leucocitar, preparat de Cantell, zilnic, timp de peste 17 luni. Autorii au obținut o creștere semnificativă a supraviețuirii bolnavilor la 3 ani comparativ cu un lot istoric și apoi cu unul concomitent, tratat convențional (nerandomizat) (tabelul 7.XVIII).

TABELUL 7.XVIII

Primele rezultate ale terapiei cu IFN natural alfa (leucocitar și limfoblastoid) și beta (fibroblastic) în cancerele umane (doză, (UI/zi) tip de IFN, aprecierea răspunsurilor)

	Doză (ui/zi)	Natură	Nr. cazuri	Răspunsuri
1	2	3	4	5
OSTEOSARCOM (după rezecție) Strander și col., 1974- 1982	$3 \cdot 10^6$	alfa*	33	Supraviețuirea la 3 ani 68% (35% la martori). Fără meta 58% (37% la martori
Caparros și col., 1982	$3 \cdot 10^6$	alfa	11	Fără răspuns (bolnavi pretratați)
LIMFOAME a) *Nodular* Merrigan și col., 1978 Gutterman și col., 1980 Siegert și col., 1982	 $2{,}5 \cdot 10^6$ $9 \cdot 10^6$ $9 \cdot 10^6$	 alfa alfa beta	 8 6 10	Reduceri complete și parțiale ale ganglionilor în 43%, (21% complete) Stabilizare în 40%, restul evolutive
b) *Difuze histocitare* Merrigan și col., 1978 Gutterman și col., 1980 Hill și col., 1980 Priestman, 1980	 $2{,}5 \cdot 10^6$ $3-9 \cdot 10^6$ $5 \cdot 10^6$ $3 \cdot 10^6$	 alfa alfa alfa alfa-Nl**	 3 1 2 1	Nu au răspuns

(Continuare tabelul 7.IXVII)

1	2	3	4	5
LEUCEMII				
a) *Acute* (copii)				
Hill și col., 1979–1981	$5 \cdot 10^6$	alfa	6	Rezultate temporare (scădere a blaștilor în sînge și măduvă)
Rohatiner, 1981	$5 \cdot 10^6$	alfa	20	
Ahström și col., 1974	$2{,}5 \cdot 10^6$	alfa	6	Nu au răspuns
Missét și col., 1981	$1{,}3 \cdot 10^6$	alfa-Nl	4	O remisie completă
b) *Cronice*				
Missét și col., 1981	$1{,}5 \cdot 10^6$	alfa-Nl	9	30% scădere a masei tumorale (78% scăderea limfocitozei).
Merrigan și col., 1981	$2{,}5 \cdot 10^6$	alfa	1	Scădere temporară a limfocitozei.
MIELOM				
Mellstedt și col., 1979	$3 \cdot 10^6$	alfa	4	La 33–87% reducere a sintezei proteinei B–J, uneori regresie tumorală (20%), scăderea infiltratelor osoase, reducerea durerilor, dispariția hipercalcemiei
Priestman, 1980	$4 \cdot 10^6$	alfa-Nl	1	
Gutterman și col., 1980	$6 \cdot 10^6$	alfa	10	
Hill și col., 1980	$5 \cdot 10^6$	afla	4	
Osserman și col., 1980	$3–6 \cdot 10^6$	alfa	11	
Odeström și col., 1979	$3 \cdot 10^6$	alfa	1	
Medenica și col., 1982	$6 \cdot 10^6$	alfa	7	
Billiau și col., 1981	$8 \cdot 10^6$	beta	3	Nu răspund
CANCER MAMAR (avansat, meta)				
Priestman, 1980	$4 \cdot 10^6$	alfa-Nl	1	— 29–75% răspuns parțial și complet
Gutterman și col., 1980	$3–9 \cdot 10^6$	alfa	17	
Hill și col., 1980	$5 \cdot 10^6$	alfa	4	— răspund cei ce răspund și la chimio-hormonoterapie
Borden și col., 1980	$5 \cdot 10^6$	alfa	16	
Horoszewicz și col., 1979	$0{,}5–24 \cdot 10^6$	beta	3	— răspund cei cu metastaze de țesuturi moi, nu osoase sau viscerale
Ikic și col., 1981	$1 \cdot 10^6$	alfa	4	
Medenica și col., 1982	$6 \cdot 10^6$	alfa	12	— local rezultate bune (regresie)
Pouillard și col., 1982	$6 \cdot 10^6$	beta	11	
MELANOM (metast.)				
Hill și col., 1980	$5 \cdot 10^6$	alfa	2	Rezultate inconstante
Priestman și col., 1980	$4 \cdot 10^6$	alfa-Nl	2	— local dispare tumoarea sau se reduce cu 75% (2 cazuri)
Horoszewicz și col., 1979	$0{,}5–24 \cdot 10^6$	beta (§)	2	— 25% rezultate pozitive
Krown și col., 1981	$1–6 \cdot 10^6$	alfa	35	—18% pozitive; 18% staționare, 67% progresează
Retsas și col., 1981	$2{,}5 \cdot 10^6$	alfa-Nl	8	
Yamasaki și col., 1983	$0{,}3–3 \cdot 10^{6++}$	beta	20	— răspund pozitiv 50% din cazuri
Medenica și col., 1982	$6 \cdot 10^6$	alfa	8	— răspund 55% (1 RC, 4 RP)
CANCER PULMONAR				
Krown și col., 1980	$3 \cdot 10^6$	alfa	12	Fără rezultat
CANCERE RINOFARINGIENE ȘI ALE CAPULUI				
Padoowan și col., 1981	$3 \cdot 10^5$	alfa	30	10 excelente, 10 foarte bune, 3 fără răspuns
Schouten și Bos., 1980	$3–4 \cdot 10^6$	beta	2	În papilomatoza laringiană regresia tumorilor
Einhorn și col., 1978	$3 \cdot 10^6$	alfa	2	
Medenica și col., 1982	$6 \cdot 10^6$	alfa	12	Răspuns în 58% (3RC, 4 RP)

Scanned with OKEN Scanner

(Continuare tabelul 7.XVIII)

1	2	3	4	6
CANCERE GINECOLOGICE				
Ikic şi col., 1979	1 · 10^6	alfa	10	Precancer, rezultate pozitive
Ikic şi col., 1981	1 · 10^6	alfa	15	Preoperator, rezultate excelente 6, foarte bune 5; nu răspunde 1
Freedman şi col., 1981	3 · 10^6	alfa	13	Cc. ovariene avansate — stabilizarea bolii la 4 cazuri
Medenica şi col., 1982	6 · 10^6	alfa	7	Cc. ovarian, răspuns 71% (1 RC, 3 RP)
Einhorn şi col., 1982	3 · 10^6	alfa	5	Cc. ovarian cu ascită, răspuns pozitiv
SISTEM NERVOS CENTRAL				
Nagai şi col., 1980—1982	0,3—3 · 10^6	beta/alfa	20	3 RC, 6 RP, 4 stabilizare (meduloblastom)
Berthold şi col., 1982	2 · 10^6	beta	34	Nesemnificativ (neuroblastom)
Yamasaki şi col., 1983	6 · 10^6***	beta	30	Răspuns 25% (1 RC) la administrarea locală
Medenica şi col., 1982	6 · 10^6	alfa	5	Răspuns 80% (2RC, 2 RP) în astrocitom
DIVERSE				
Hodgkin, rabdomiosarcom, cancere vezicale, de prostată, renale, gastrice, de colon, Rezultate bune, dar parţiale sau temporare				

* — interferon alfa leucocitar; ** — interferon alfa limfoblastoid (celule Namalwa); § — interferon beta fibroblastic; *** — administrat intralezional.

Aceste rezultate, extrem de promiţătoare, au fost subiectul multor dispute ştiinţifice ulterioare, datorită pe de o parte lipsei randomizării, iar pe de altă parte ca urmare a faptului că supravieţuirea bolnavilor cu osteosarcom trataţi cu citostatice (metotrexat şi doxorubicină) în alte centre era similară (51%). În plus, alţi autori nu au putut confirma superioritatea tratamentului cu IFN la bolnavii cu osteosarcom, aplicat însă în stadii avansate, care nu mai răspundeau la chimioterapie (Caparros şi col., 1982). Primele trialuri au fost făcute în stadii avansate ale cancerului (la bolnavi care nu au răspuns la tratamentele clasice) şi s-au administrat doze extrem de variabile (0,5—100·10^6 unităţi), zilnic sau de 1—3 ori pe săptămînă, i.m., i.v. sau intratumoral, pe o durată de timp variabilă. Din aceste motive, compararea rezultatelor preliminare este extrem de dificilă (tabelul 7.XVIII). În general, rezultatele au fost inconstante şi divergente. Au fost semnalate regresii totale, parţiale, stabilizarea bolii, dar şi lipsa de răspuns sau continuarea progresiei bolii (uneori concomitent cu regresia unor metastaze, apar altele noi). Aceste rezultate au generat un scepticism exagerat în lumea medicală. Succesele obţinute de unii autori prin utilizarea sporadică a IFN în cancer şi

Scanned with OKEN Scanner

în special cele din limfoame nodulare, cancer mamar cu metastaze și mieloame au fost larg dezbătute în presa medicală, dar mai ales în cea nemedicală, determinînd investirea unor fonduri substanțiale în realizarea unor preparate pure de IFN și în cantități mari. Pe lîngă interferonul leucocitar produs de Cantell, au apărut cel limfoblastoid în Anglia și cel fibroblastic în Statele Unite, Japonia și RFG.

Apariția IFN recombinanți a dat posibilitatea aplicării mai largi a tratamentului, a folosirii unor doze mari, repetate, în tratamente prelungite.

Testările clinice sînt abia la început. Trialurile de faza I urmăresc doar toleranța, farmacocinetica, proprietățile imunomodulatoare, doza maximă tolerabilă, unică sau multiplă, și eventualele efecte antitumorale. Dat fiind faptul că aceste trialuri se fac la bolnavii în stadii foarte avansate, care nu au răspuns la tratamentele convenționale, eficiența reală a tratamentului cu IFN poate să nu fie depistată. În general, schemele de testare au fost cele utilizate în fazele pilot ale testării citostaticelor, dar ele nu par să fie cele mai indicate în cazul imunomodulatorilor, care experimental s-au dovedit eficienți în stadii incipiente sau în cazul tumorilor reziduale minime (Oldham, 1984—1985; Spiegel, 1985). În aceste condiții nu erau de așteptat „vindecări“ miraculoase, iar răspunsurile complete (RC) sau parțiale (RP) au fost extrem de rare, chiar în cazul celor mai eficiente citostatice existente în prezent în terapia cancerului. În plus, conform schemelor clasice, primele testări urmăresc doza maximă tolerabilă, care ar fi și cea mai eficientă, afirmație nepotrivită în cazul imunomodulatorilor, la care foarte frecvent doza maximă nu este și doza optimă (Herberman, 1985; Spiegel, 1985). Interferonii ca și alți agenți terapeutici, nu sînt un panaceu, ci par să fie eficienți în anumite forme sau tipuri de cancer, dar ineficienți în altele. Dacă testarea globală pe 187 de cazuri cu diverse localizări ale cancerului în trialuri în faza I a demonstrat inducerea unor răspunsuri complete și parțiale în 10% din cazuri (Oldham, 1985), această proporție însă nu reflectă exact eficiența preparatului, eficiență care poate varia, în funcție de tipul tumorii între 0 și 88%. Cele mai bune răspunsuri au fost obținute pînă în prezent în: leucemiile cu celule păroase, limfoame non-Hodgkin nodulare, mycosis fungoides și sarcom Kaposi din AIDS/SIDA (sindrom de imunodeficiență dobîndită). Unele rezultate promițătoare au fost publicate în mielom multiplu, cancer renal, melanom malign, cancer superficial de vezică urinară, cancer ovarian și mamar.

Un exemplu ilustrativ îl constituie leucemiile cu celule păroase („Hairy cell leukemia“) o formă particulară de leucemie, caracterizată prin proliferarea unor limfocite caracteristice (cu prelungiri citoplasmatice) care infiltrează măduva oaselor, splina și ficatul, ducînd la pancitopenie (granulocitopenie, trombocitopenie, anemie) și imunodeficiență severă. Imunodepresia are drept consecință apariția unor infecții, adesea oportuniste, infecții care constituie principala cauză a mortalității. Splenectomia constituie tratamentul de elecție, aproximativ 75% din bolnavi răspunzînd prin îmbunătățirea tabloului hematologic, dar au fost semnalate recidive la aproximativ jumătate din bolnavii splenectomizați, probabil datorită faptului că celulele păroase nu dispar din măduva oaselor după splenectomie. Tratamentele cu citostatice și/sau cortizon nu

sînt eficiente, dovedindu-se adesea periculoase prin agravarea imunodeficienței. În 1984 Quesada și col. au publicat primele rezultate obținute prin utilizarea unor doze relativ scăzute de interferon alfa leucocitar parțial purificat ($3 \cdot 10^6$ unități/zi). În studiul realizat la 22 de bolnavi autorii au constatat 5 răspunsuri complete (RC), 13 răspunsuri parțiale (RP) și 4 răspunsuri minore (RM), cu o durată medie de peste 20 de luni. Aceste rezultate au fost confirmate ulterior cu interferon alfa recombinant nu numai de colectivul amintit, ci și de numeroase alte centre. În general, răspunsurile obiective (cuprinzînd răspunsurile complete și parțiale — deci peste 50% și minore — între 25 și 50%) au fost semnalate la 88—100% din cazurile tratate cu interferon alfa (tabelul 7.XIX). În

TABELUL 7.XIX

Rezultatele terapeutice obținute prin tratamentul cu interferoni în leucemiile cu celule păroase

Autorul	Nr. de bolnavi	Tipul de IFN	RC	RP	% (RC+RP)
Quesada și col., 1984	22	alfa	5	13	82,0
(Gutterman, 1986)**	56	alfa-2a	8	32	87,0
Golomb (Ratain) și col., 1985	18	alfa-2b	0	7	88,0*
Jacobs (Golde) și col., 1985—1986	40	alfa-2b	3	36	97,5*
Foon și col., 1986	14	alfa-2a	1	12	93,0
Flandrin și col., 1985	17	alfa-2a	7	10	100,0
Huber și col., 1986	26	alfa-2c	3	19	85,0
Janssen și col., 1984-1986	4	alfa-2c	1	2	75,0
Clark și col., 1986	6	alfa	?	4	67,0
Thomson și col., 1985	17	alfa-2b	7	10	100,0*
Hoffman și col., 1985	8	alfa-2b	1	6	87,5
Porzolt și col., 1985	4	alfa	2	1	75,0
Worman și col., 1985	17	alfa-Nl	2	13	88,0
Gastl și col., 1985	6	alfa-2c	2	3	83,0
Castaigne și col., 1986	27	alfa alfa-2a alfa-2b	2	8	37,0*§
Knecht și col., 1985	1	alfa-2a	1	—	100,0++
TOTAL:	273		41 (15%)	176 (64,5%)	79,5%

* — tratamentul a fost făcut de 2—3 ori pe săptămînă;
§ — aprecierea rezultatelor s-a făcut după 2 luni de la tratament;
++ — metastazele cerebrale ale leucemiei tratate cu doze mari (12×10^6 unități) de IFN, zilnic, 6 săptămîni.
** — În paranteză autorul prim al trialului făcut de același grup de cercetători;
RC = răspuns complet;
RP = răspuns parțial.

prezent se studiază schemele terapeutice cele mai potrivite. Quesada și col. (1986) afirmă că dozele mici, zilnice, timp de peste 6 luni (12—24 de luni) ar fi cele mai indicate, deoarece la unele cazuri remisiunile au apărut doar după 10—12 luni de tratament. Uneori au fost obținute rezultate bune și prin utilizarea unor doze foarte mici, de 0,5—1,5 milioane de unități de IFN zilnic (Porzolt, 1985). În schimb, în sarcomul Kaposi

Scanned with OKEN Scanner

din AIDS/SIDA au fost obținute rezultate numai prin utilizarea unor doze mari de IFN ($34—56 \cdot 10^6$ U) (Krown și col., 1986).

Se pare că în unele localizări ale cancerului eficiența terapeutică depinde de tipul de interferon utilizat. De exemplu, în cancerele mamare, prin utilizarea IFN alfa leucocitar, au fost obținute răspunsuri complete și parțiale în medie la 40% din bolnave (0—87%), dar aceste rezultate nu au mai fost obținute prin utilizarea interferonilor alfa recombinanți sau IFN beta (Medenica și Slack, 1985: Borden și col., 1980—1982; Hill și col., 1980; Priestman și col., 1980; Gutterman și col., 1980; Scherwin și col., 1983; Muss și col., 1983—1984; Quesada și col., 1984). Spre deosebire de malignitățile hematologice, se pare că tumorile solide nu răspund la această formă de imunoterapie, cu excepția cancerului renal, ovarian și a melanomului malign, localizări în care au fost obținute rezultate în proporții variabile. Cele mai promițătoare rezultate par să fie în carcinoamele renale, afecțiune caracterizată prin evoluție rapidă și lipsă de răspuns la tratamentele chirurgicale (0,8%), hormonale (6%) sau polichimioterapie (17%). Au fost obținute răspunsuri bune prin tratamentul cu interferoni naturali în 14% (40/284) din cazuri, iar cu IFN recombinanți în 20% (15/75) din cazuri (Neidhart 1986). În cazuri foarte avansate, cu metastaze multiple, au fost evidențiate regresii totale și parțiale prin tratamente exclusive cu IFN (14% — 15/108), ca și prin tratamente asociate cu vinblastină (33% — 6/18) (Taguchi și col., 1986; Fossa și col., 1986).

Datele preliminare sugerează eficiența administrării locale a IFN, de exemplu intraperitoneal în metastazele de cancere ovariene sau gastrointestinale (răspunsuri pozitive 45%), în special la cazurile la care metastazele sînt de dimensiuni mici, sub 5 mm (71%). Rezultate similare au fost obținute prin administrare intravezicală în cancerele superficiale ale vezicii urinare (aproximativ 50% din cazuri) (Einhorn și col., 1982; Wharton și col., 1981; Berek și col., 1985; Torti și col., 1984—1985; Nishi și col., 1986). Trialurile pilot foarte recente cu interferon gamma recombinant sugerează eficiența acestuia în carcinoame renale (răspunsuri obiective în 30% din cazuri), melanom malign, sarcom Kaposi, AIDS/SIDA, carcinom hepatocelular, leucemie limfatică cronică și cancer ovarian (Kirkwood și col., 1985; Otto și col. 1985; Gerlis, 1985; Parkin, 1985).

Terapia cu interferoni nu este lipsită de efecte secundare toxice. Inițial s-a considerat că aceste efecte sînt generate de alte substanțe prezente în preparatele insuficient purificate de IFN, dar ulterior s-a constatat că fenomenele toxice secundare apar și după administrarea unor preparate purificate, precum și în cazul interferonilor recombinanți, ceea ce sugerează că aceste efecte sînt activități intrinseci ale interferonilor. Au fost semnalate frecvent: febră (80—100% din bolnavi), frison, stare generală alterată (slăbiciune, adinamie, mialgii, „stare gripală“) (40—90%), uneori prostrație, mielodepresie, pînă la mielosupresie (granulocitopenie pînă la 90% din cazuri), cefalee, anorexie, scădere în greutate, greață, vărsături, toxicitate hepatică, hipo- sau hipertensiune, alopecie, dureri la locul injectării etc. Au mai fost descrise: fenomene neurologice (confuzii, somnolență, depresie), mucozite, herpes labial și cistite, după administrare de IFN recombinant. În general, fenomenele toxice par să fie dependente de doză, fiind mai frecvente la dozele mari (peste $5 \cdot 10^6$

UI/m²) și la administrarea intravenoasă. Din fericire, datorită inactivării rapide a IFN *in vivo*, efectele toxice nu sînt cumulative, dispărînd rapid la sistarea terapiei și devenind tolerabile prin adaptarea dozei în funcție de bolnav. La tratamentele prelungite, de întreținere, s-a semnalat diminuarea marcată a frecvenței fenomenelor secundare, precum și a severității acestora (Spiegel, 1985).

Studiile terapeutice cu IFN sînt abia la început. Cercetările actuale sînt îndreptate în direcții multiple, fundamentale și aplicative, care cuprind o serie largă de domenii: sensibilitatea celulelor canceroase la diferitele tipuri de interferoni, receptorii acestor celule pentru IFN, sinergismele pe de o parte dintre diferitele tipuri și subtipuri de IFN (alfa, beta, gamma), iar pe de altă parte cu alte substanțe naturale (interleukine, prostaglandine etc.) sau sintetice (cimetidina). În clinică se studiază posibilitatea tratamentelor combinate în special cu citostaticele; de asemenea cinetica, farmacodinamia (dozarea IFN în sînge și în celulele țintă), posibilitatea administrării unor doze mari țintite de IFN (prin cuplare cu MoAb) sau efectele asupra parametrilor imuni (pînă în prezent nu s-au constatat concordanțe între modificările parametrilor imuni studiați și efectul antitumoral). Se continuă cercetările privind dozele și căile optime de administrare (administrarea intratumorală pare să fie mai eficientă, în special în melanomul malign). În plus, au fost descoperiți recent antagoniști ai IFN, de tipul lectinelor, produși mai ales de anumite celule canceroase (sarcolectine), și s-a constatat existența unor anticorpi antiinterferon apăruți în unele cazuri fie spontan, fie după tratament, anticorpi care inhibă efectul terapeutic (Trown și col., 1983). Incidența acestor anticorpi este deosebit de mare la bolnavii cu sarcom Kaposi (37%) și carcinoame renale (46%). Se pare că diferitele tipuri și subtipuri de interferoni au capacități deosebite de inducere a acestor anticorpi neutralizanți (27,4% în medie la interferonul alfa-2a, și 2,5% la alfa-2b) (Jones și Itri, 1986; Spiegel, 1985).

7.4.2.2.
Factorul de transfer

Factorul de transfer (FT) este un extract leucocitar dializabil (DLE), cu greutatea moleculară mică (GM 3800—10.000), care poate să transfere hipersensibilitatea întîrziată de la donator la primitor, acționînd ca un inițiator al imunității celulare, fără să afecteze producerea de anticorpi. Natura lui chimică nu este complet elucidată, dar se știe că este format dintr-o polipeptidă cuplată cu acid ribonucleic. Izolat inițial de Lawrence (1954) și studiat ulterior experimental de mulți cercetători, FT s-a dovedit util în transmiterea unor activități imune (prin inițierea celulelor gazdei) de tipul hipersensibilității cutanate întîrziate, reacției de respingere a alogrefelor sau de redresare a imunodeficiențelor celulare, activități care l-au recomandat în imunoterapia cancerului (Lawrence, 1978; Al-Sarraf și Baker, 1979). Avantajul utilizării FT constă în special în evitarea reacțiilor adverse, inerente imunoterapiei adoptive cu limfocite alogene, ca: intoleranța datorită inducerii unor răspunsuri imune anti-antigene de histocompatibilitate HLA (la persoanele imunocompetente) sau reacțiile de grefă-contra-gazdă (la cele imunosupresate). Deoarece

FT are activitate specifică de specie, ca sursă de preparare pot fi utilizate numai limfocitele umane provenite de la persoane imunizate față de tumoarea în cauză (Fudenberg, 1976). Ca și în cazul imunoterapiei adoptive cu celule alogene, donatorii au fost fie bolnavi (de exemplu cu melanom malign) sensibilizați prin transplante încrucișate, modelul în perechi descris în paragraful anterior (7.2.4.1.1.), fie persoane considerate vindecate (spontan sau postoperator), fie donatori normali: rude sau persoane care locuiesc împreună cu bolnavul. (Oettgen și col., 1974). Primele studii, făcute între 1971 și 1976, au dat rezultate divergente, cu remisiuni inconstante sau tranzitorii și s-au făcut pe un număr redus de cazuri, nerandomizate, ca de exemplu în cancere mamare (Oettgen și col., 1974; Silva și col., 1976), osteosarcom (Levin și col., 1975; Fudenberg, 1976—1979; Byers și col., 1976; Meier și LaBuglio, 1978; Ivins și col. 1976; Bearden și col., 1976; Thor și col., 1976; Sinkovics și col. 1978), melanoame (Krementz și col., 1974; Brandes și col., 1971; Spitler și col., 1973—1976; Smith și col., 1973; Silva și col., 1976; Bukowski și col., 1976; Jewell și col., 1976), carcinoame renale, nazofaringiene, mycosis fungoides, rabdomiosarcoame, cancere de colon, vaginale, pulmonare etc. (Lawrence, 1978; Spitler, 1980). Nici studiile recente nu sînt mai concludente, deoarece rezultatele obținute sînt divergente sau statistic nesemnificative. Astfel, unii autori au publicat rezultate pozitive, ca Blume și col., în 1981, care într-un studiu făcut pe 100 de bolnavi cu melanom malign stadiul I cu risc crescut (Clark 3—5) au obținut o scădere a incidenței metastazelor (90% fără metastaze, comparativ cu 63% în lotul martor) și o creștere semnificativă a supraviețuirii la 5 ani (99% față de 69%) la bolnavii tratați cu FT, comparativ însă cu un lot martor nerandomizat de 46 de bolnavi tratați în aceeași perioadă de timp. Factorul de transfer, nespecific, a fost obținut din leucocite de donatori normali. De asemenea, Gonzales și col., (1980) au obținut o prelungire semnificativă a supraviețuirii a 9 bolnavi cu metastaze pulmonare de melanom malign tratați cu FT provenit de la contacți (soț, soție, rude) după rezecția metastazei, comparativ cu 22 de martori nerandomizați. Alți autori însă, ca Bukowski și col. (1983), nu au obținut o prelungire semnificativă a supraviețuirii sau a intervalului liber fără metastaze într-un studiu randomizat efectuat pe 36 de melanoame în stadiul II, postoperator, cu FT provenit de la donatori normali. De asemenea, Kirsch și col. (1984), într-un studiu randomizat pe 63 de bolnavi de cancer pulmonar, după rezecție chirurgicală, nu au obținut o diferență statistic semnificativă în supraviețuirea globală a bolnavilor (73% din cei tratați, față de 52% din martori, $p = 0,107$), deși supraviețuirea la 2 ani este semnificativ mai mare la bolnavii tratați cu factorul de transfer provenit de la donatori voluntari (78% față de 46% la martori).

Succesul imunoterapiei cu FT depinde de stadiul bolii, volumul și tipul histologic tumoral, sursa limfocitelor imune (donatorul), potența preparatului și doza optimă (dozele mici sînt ineficiente, iar cele mari sînt imunodepresive, atît *in vitro*, cît și *in vivo*).

Utilitatea potențială a FT rămîne să fie confirmată sau infirmată în viitor. Probabil că factorul limitativ este prepararea unui extract din limfocite umane sensibilizate specific.

7.4.2.3
ARN-imun

Cercetările experimentale au demonstrat că acidul ribonucleic (ARN) extras din țesuturile limfatice (splină, ganglioni), ale animalelor donatoare, imunizate cu celule tumorale, induce o reacție antitumorală la animalele primitoare purtătoare de tumori de același tip histologic (Alexander și col., 1976; Deckers și col., 1976; Pilch și col., 1976). Acest preparat de ARN a fost denumit „ARN-imun" (I-RNA — „immun-RNA"). Se presupune că acțiunea de transfer al imunității (umorale și celulare) are loc prin diferite mecanisme: fie ca moleculă informațională, fie ca tipar pentru sinteza de proteine, fie ca modificator specific al genelor reglatoare din țesutul limfatic al primitorului (Steele și col., 1982).

Spre deosebire de FT, care din cauza specificității de specie trebuie să fie de origine umană, I-RNA are avantajul că este eficient și lipsit de efecte secundare, chiar dacă provine din limfocite xenogene, deci de la animale. Primele studii au demonstrat că I-RNA xenogen provenit de la cobai sau ovine imunizate cu cancere umane (melanom malign, cancere mamare sau gastrice) prin incubare *in vitro* cu limfocitele bolnavului, reușește să inducă o reacție citotoxică față de tumoarea corespunzătoare. (Pilch și col., 1978—1980; Steele și col., 1982). Fenomenul prezintă specificitate imună deoarece I-RNA extras din țesuturile limfatice ale animalelor neimunizate nu induce această reacție. În plus, administrarea I-RNA nu pare să fie periculoasă, deoarece nu se induc reacții antiself (antiantigene de transplantare proprii), ci numai antitumorale și are avantajul obținerii unor cantități mari de produs, utilizabil la mai mulți bolnavi cu același tip de tumoare, deci cu antigene tumor-asociate comune, prin imunizarea unor animale mari.

Studiile preliminare, pilot, de faza I, la bolnavi în stadii avansate de cancere renale, gastrice, mamare, sarcoame și melanoame sau unele melanoame cu risc crescut, făcute de Pilch și col., (1976—1978), Skinner (1976) sau DeKernion și Ramming (1977—1980) au arătat că administrarea i.d. sau i.v. a I-RNA provenit din țesuturile limfatice ale ovinelor imunizate cu celule maligne autologe sau alogene este bine tolerată de bolnavi și lipsită complet de reacții anafilactoide sau locale alergice (doar rareori bolnavii acuză astenie și inapetență). Nu s-au obținut însă efecte benefice prin această formă de imunoterapie; de exemplu, din 15 cazuri de tumori avansate doar 4 au avut o stabilizare temporară a metastazelor pulmonare, dar bolnavii au decedat de metastaze cerebrale, complicație redutabilă observată și în alte forme de imunoterapie. Unii autori consideră că lipsa de eficiență a tratamentului ar putea fi consecința inactivării I-RNA de către o enzimă (ribonuclează) prezentă în țesuturi, așa cum s-a demonstrat experimental. Administrarea unor inhibitori ai acestei enzime (dodecilsulfat de sodiu) nu este însă admisă la oameni. În ultimii ani, Steele și col. (1980—1982) au preconizat incubarea *in vitro* a limfocitelor bolnavului cu I-RNA specific tumoral și reinjectarea lor intravenos. Studiile preliminare pe bolnavi cu forme avansate de cancer (renal, hipernefroame, cancere de colon, gastrice, esofagiene, melanoame) au demonstrat lipsa de toxicitate a tratamentului, dar și ineficiența lui în tumori avansate, cel puțin în melanom. În plus, s-a constatat că cito-

Scanned with OKEN Scanner

toxicitatea limfocitelor *in vitro* față de celulele tumorale proprii sau alogene, indusă prin tratamentul cu I-RNA, nu corelează cu evoluția clinică. Au fost obținute unele regresii sau stabilizări ale metastazelor de cancer renal și o creștere semnificativă a supraviețuirii bolnavilor în stadii avansate de cancer gastric sau esofagian (la 5 ani supraviețuirea în cancer gastric 22% față de 3% la martori, iar în cancer esofagian 28% față de 0% la martori) (Steele și col., 1981—1982; Skinner, 1976; Fukoshima și col., 1986).

7.4.2.4.
Alți mediatori

În prezent sînt în curs de testare clinică alți mediatori, a căror producție în cantități mari a devenit posibilă prin inginerie genetică: interleukina-2 și factorul de necrozare a tumorilor (TNF — „Tumour Necrosis Factor").

a) *Interleukina-2* (IL-2) este produsă în mod natural de limfocitele T helper (fiind deci o limfokină) și induce proliferarea limfocitelor T după activarea lor specifică (prin antigen). Inițial IL-2 a fost evidențiată în mediul de cultură a limfocitelor T stimulate, iar în prezent s-a reușit prepararea limfokinei recombinante (rIL-2). S-a constatat că IL-2 poate induce *in vitro* proliferarea unor limfocite T efectoare antitumorale. Astfel de celule pot fi perfuzate terapeutic la bolnavii cu diferite tipuri de cancer (vezi secțiunea 7.4.1.3.). Eficiența funcțională a acestor limfocite, cultivate long-term *in vitro* cu IL-2, este însă limitată dacă nu este întreținută prin administrarea concomitentă de IL-2 *in vivo* (Cheever și col., 1982—1986; Ettinghauser și Rosenberg, 1986). În studii recente s-a constatat că limfocitele T stimulate *in vitro* cu antigen tumoral și proliferate cu IL-2 sînt efective în tratamentul unor leucemii și limfoame. În plus, administrarea de interleukină-2 la bolnavii cu AIDS/SIDA cu sau fără sarcom Kaposi sau în pre-AIDS/SIDA pare să fie eficientă în corectarea dezechilibrului imun caracteristic al acestei boli (inversarea raportului TH/TS), și în ameliorarea unor simptome digestive, (Oldham, 1984—1985; Kern și col., 1985; Mertelsmann și col., 1984). Într-un trial recent făcut în Japonia pe 62 de bolnavi au fost constatate efecte clinice pozitive în: limfoame cutanate (la administrarea locală) sau cu alte localizări (i.v.), în cancere maxilare (i.v.), pleurezii secundare cancerului pulmonar (i. pleural) și unele forme de leucemii (i.v.). (Taguchi și col., 1986). Doza maximă tolerabilă a fost de 1000 unități/zi, iar fenomenele toxice secundare au inclus: febră, astenie, cefalee, grețuri, vărsături, creșterea transaminazelor (SGPT). Administrarea intratumorală a IL-2 pare să fie eficientă și în cancerele vezicii urinare, unde au fost semnalate regresii complete și parțiale la 5 din cei 6 bolnavi tratați (Pizza și col., 1984). A doua modalitate de utilizare apare prin incubarea *in vitro* a limfocitelor cu concentrații foarte mari, „nefiziologice" de IL-2, care duce la generarea unor celule citotoxice nespecifice denumite LAK („Lymphokine Activated Killer"), capabile să lizeze celulele tumorale autologe (vezi 7.4.1.3.). Administrarea acestor celule generate *in vitro* ($1,8—18,4 \cdot 10^{10}$ celule) acompaniată de injectarea repetată de IL-2 recombinant, a fost eficientă în 31% din cazuri (8RC, 15RP și 10 minore din 106 bolnavi) într-un trial (Rosenberg și col. 1987) și în 37,5% (13RP

și 2 minore din 40 bolnavi) în al doilea (West și col. 1987). Rezultate încurajatoare au fost obținute în melanoame, cancere renale, limfoame, cancere pulmonare și colorectale. Principalul efect toxic secundar a fost retenția hidrică, fenomen semnalat și la administrarea dozelor mari de IL-2 ca tratament unic (Lotze și col., 1985). În plus, datorită efectului IL-2 de activator al celulelor NK și macrofagelor, precum și a sinergismului cu interferonii, în prezent se studiază posibilitatea utilizării celor doi agenți biologici în tratamente combinate.

b) *Factorul de necrozare a tumorilor* (TNF) a fost descoperit în 1975 de colectivul de cercetători conduși de Old, în serul animalelor tratate succesiv cu 2 imunomodulatori: primul, BCG (sau *C. parvum*, Zimosan), iar al doilea lipopolizaharida din endotoxina bacteriilor Gram-negative (LPS). S-a constatat că macrofagele sînt principalul producător al TNF, factor care provoacă necroza hemoragică a unor tumori murine atunci cînd se injectează intratumoral. Această monokină nu are specificitate de specie, spre deosebire de interferoni, și nu are efecte imunomodulatoare (Miyazaki, 1985). În schimb, are activitate citotoxică sau citostatică, *in vitro*, asupra celulelor tumorale animale și umane (față de 40 din 62 de linii de celule canceroase cultivate *in vitro*), fără să afecteze celulele normale (Old, 1985; Nakano, 1985; Watanabe și col., 1985). Chiar celulele tumorale din liniile insensibile la TNF pot să devină sensibile prin adăugarea de interferoni, în special de tipul gamma (Sugarman și col., 1985).

Recent s-a demonstrat că TNF face parte dintr-o familie de substanțe produse de celule (citokine) cu structuri înrudite și cu activități identice. Această familie cuprinde: TNF-α produs de macrofage, denumit și cașectină datorită faptului că provoacă scăderea în greutate (inhibă lipoproteinlipaza) și TNF-β sau limfotoxina produsă de limfocite, implicată în citotoxicitatea limfocitelor Tc și celulelor NK (Beutler și Cerami, 1986).

Existența TNF uman recombinant a făcut posibilă testarea aplicabilității lui în clinică. În prezent sînt în curs primele trialuri de faza I în diverse tipuri de cancere avansate, cu doze unice sau crescînde (1—16 · $10^5 U/m^2$) administrate 5 zile consecutiv, pentru evidențierea tolerabilității tratamentului (TNF s-a dovedit foarte toxic experimental). La 47/52 bolnavi au fost semnalate efecte toxice: febră (49%), frison (53%), astenie (48%), anorexie, vărsături (36%) și creșterea transaminazelor serice (SGOT și SGPT) (Kimura și col., 1986). Au mai fost semnalate hipertensiunea arterială, cefalee și leucopenie (Creaven și col., 1986).

c) *Limfotoxina* (TNF-β) este o glicoproteină produsă de limfocitele activate (cu mitogeni sau antigenul specific), cu acțiune citotoxică, (inhibă proliferarea celulelor tumorale) și anticarcinogenă (previne transformarea malignă a celulelor datorată carcinogenilor chimici sau radiațiilor). Eficiența limfotoxinei în prevenirea sau terapia cancerului urmează să fie studiată în viitor cu ajutorul preparatelor existente obținute prin inginerie genetică. Se preconizează studierea efectului administrărilor locale (intratumorale) în melanoame, cancer vezical sau de prostată, dar și a tratamentului local sau sistemic combinat cu alți agenți. Cercetările preliminare cu *limfokine* purificate obținute din supernatante de cultură limfocitară au pus în evidență eficiența acestora la administrarea intratu-

Scanned with OKEN Scanner

morală în metastaze cutanate de melanom malign sau cancer mamar (Klein și col., 1981; Khan și col., 1981; Paradinaz și col., 1982) sau i.v. în cancere avansate (Missét și col., 1980; Garcia și col., 1984; Reynolds și col., 1984; Southcott și col., 1984).

7.5. Imunoterapia restaurativă

În general, orice formă de imunoterapie are eficiență limitată în prezența unui volum tumoral masiv și/sau a metastazelor diseminate. În ultimii ani, studiile de imunologie tumorală au relevat rolul factorilor supresori în eșuarea răspunsului imun antitumoral. Acești factori pot fi celulari (monocite/macrofage supresoare sau limfocite T supresoare) sau umorali (antigene tumorale solubile, anticorpi blocanți, complexe imune). Îndepărtarea sau inhibarea acestora ar putea să ducă la restaurarea imunității anticanceroase.

7.5.1. Îndepărtarea factorilor supresori solubili

Factorii supresori umorali sînt generați fie de tumoare, fie de reacția antitumorală a gazdei. Se știe că antigenele tumorale solubile (exfoliate de pe membranele celulelor canceroase), complexele imune sau anticorpii blocanți împiedică distrugerea celulelor tumorale de către celulele efectoare ale sistemului imun. Pentru îndepărtarea acestora, precum și a altor glicoproteine sau polipeptide supresoare nespecifice (generate de tumoare sau organism) s-a încercat înlocuirea plasmei bolnavilor cu plasmă provenită de la donatori normali (Israël și col., 1976—1978; Serrou și Rosenfeld, 1981; Beyer și col., 1982). S-a observat că după plasmafereză nivelul factorilor blocanți nespecifici este readus în limite normale pentru aproximativ 48 de ore și că, în medie, la 30% din bolnavi pot fi obținute rezultate pozitive prin înlocuirea săptămînală a aproximativ 5 litri de plasmă de la bolnavi cu plasmă normală (regresii parțiale ale unor tumori sau metastaze). Ca modalitate unică de tratament are însă o eficiență parțială și temporară.

Recent s-a preconizat îndepărtarea factorilor blocanți prin adsorbția lor pe proteina A din stafilococul aureu hemolitic (SpA), metodă care experimental s-a dovedit eficientă (Steele și col., 1975). Proteina A a stafilococului se leagă de regiunea Fc a imunoglobulinelor și prin trecerea plasmei peste SpA (imobilizată pe un suport solid) se obține o depurare a complexelor imune și anticorpilor blocanți. Prin aplicarea acestui tratament în medicina veterinară au fost obținute necroze ale carcinoamelor mamare spontane, limfoamelor și melanoamelor la cîini, precum și ale leucemiilor și limfoamelor virale la pisici (Terman și col., 1980—1981; Holohan și col., 1980—1982; Gordon și col., 1984; Day și col., 1984; Jones și col., 1980—1983).

Primele încercări clinice au fost făcute de Terman și col. (1981) la bolnave cu adenocarcinoame mamare avansate, cu metastaze, cînd au fost

observate 3 răspunsuri pozitive (din 5 bolnave tratate), caracterizate prin necroza difuză a celulelor tumorale, iar la locul metastazelor prin hipertermie, edem, durere și ramolire. Au fost semnalate fenomene toxice generale: frisoane, febră, tahicardie, hipotensiune, bronhospasm (la cazurile cu metastaze pulmonare). Trialurile ulterioare făcute în adenocarcinoame mamare, cancere digestive, (colon, esofag), melanoame, cancere renale și altele au dat rezultate divergente; unii autori au obținut răspunsuri obiective (de obicei parțiale), dar alții nu (Bensinger, 1982—1984; McKintosh și col., 1984; Korec și col., 1984; Fer și col., 1984; Ray și col., 1984; Messerschmidt și col., 1982—1984; Wallmark și col., 1984). La cazurile care au răspuns au apărut rapid (45 de minute — 4 ore) reacții locale la locul tumorii: durere și eritem, urmate de necrozarea celulelor canceroase (48 de ore — 8 zile) și formarea unor granuloame. În general, regresiile tumorale au fost parțiale (sub 50% din volumul tumoral) și au apărut mai frecvent în cazul unor localizări cutanate sau subcutanate. Unii autori afirmă că mecanismul de acțiune a SpA este mai complex, existînd pe lîngă depurarea factorilor blocanți și alte efecte ca: activarea unor efectori ai citotoxicității (celule NK, ADCC, complement), inducerea producției de IFN și de anticorpi citotoxici etc. Unele din aceste efecte au fost obținute și cu tulpini de stafilococi lipsite de SpA sau cu enterotoxine (Gordon și col., 1980—1982).

Deși s-a dovedit clinic aplicabilă, totuși eficiența imunoadsorbției plasmei pe SpA rămîne să fie dovedită prin cercetările viitoare.

7.5.2.
Inhibarea celulelor supresoare

Un rol important în suprimarea reacțiilor imune antitumorale îl joacă celulele supresoare: macrofagele activate și limfocitele T supresoare.

7.5.2.1.
Monocite/macrofage supresoare

Supresia indusă de aceste celule are loc în special prin intermediul unor prostaglandine (PG), substanțe produse de macrofagele activate din acizii grași nesaturați (acid arahidonic).

S-a constatat că la unii bolnavi canceroși există o activitate crescută a celulelor supresoare producătoare de prostaglandine (B. Hodgkin, unele tumori solide), iar la alții s-a constatat producerea unor prostaglandine (PGE_2) chiar de celulele tumorale (Bennett și col., 1977; Powles și col., 1977; Goodwin și col., 1977; Rolland și col., 1980; Maca și col., 1982; Balch și col., 1982; Owen și col., 1982; Braun și col., 1984). Se pare că prostaglandinele (mai ales PGE) joacă un rol în constituirea metastazelor osoase, stimulînd rezorbția osoasă prin creșterea producerii factorului de activare a osteoclastelor (Galasko și col., 1986; Yomeda și col., 1979). Experimental, administrarea unor inhibitori ai sintezei de PG, ca indometacin sau aspirină, s-a dovedit eficientă în inhibarea creșterii tumorilor și/sau regresia lor parțială (Plescia și col., 1975—1977; Hial și col., 1976; Lynch și col., 1978—1979).

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea agenților utilizați în imunoterapia nespecifică activă (BCG, *C. parvum*, inductori de IFN etc.) induc apariția unor celule supresoare (macrofage supresoare), care inhibă răspunsul proliferativ al limfocitelor (la mitogeni și antigene) și blochează dezvoltarea limfocitelor T citotoxice și a celulelor K (ucigașe), probabil prin intermediul prostaglandinelor, substanțe a căror producție crește de peste 50 de ori (Grimm și col., 1978; Wahl și col., 1979; Goodwin și col., 1978—1985; Mihich și Fefer, 1983; Klimpel și col., 1978—1979; Savary și Lotzova, 1978). S-a dovedit experimental că administrarea *in vivo* a indometacinului sporește efectele antitumorale ale imunomodulatorilor nespecifici și ai interferonilor (Tracey și col., 1980; Lynch și Salomon, 1979; Droller și col., 1982). Dată fiind complexitatea interacțiunilor prostaglandinelor în cancer, precum și efectele diferite în funcție de tipul tumorii studiate, introducerea unor inhibitori ai sintezei prostaglandinelor în clinică solicită o atenție deosebită. Primele încercări par să fie încurajatoare (Goodwin și col., 1983).

7.5.2.2.
Limfocitele T supresoare

Limfocitele T supresoare joacă un rol esențial în suprimarea reacțiilor imune, suprimare care survine prin producerea și eliberarea unor mesageri denumiți factori supresori (factori supresori antigen-specifici și factori supresori nespecifici). Teoretic, inhibarea sau distrugerea acestor limfocite care suprimă reacția antitumorală sau a factorilor supresori ar avea efecte benefice în evoluția cancerului. Unii autori consideră că ineficiența unor modalități de imunoterapie, în special a imunoterapiei active nespecifice, s-ar datora inducerii limfocitelor T supresoare de către agentul imunomodulator. Experimental s-a constatat că aceste celule pot fi inhibate prin doze mici de iradiere sau cu ciclofosfamidă. Ciclofosfamida în doze relativ mici (100 de mg/kg la șoarece, 200—400 mg/m² la om) afectează cu predilecție limfocitele T supresoare (prin distrugerea precursorilor acestor limfocite), menajînd limfocitele T helper, dar în doze mari (peste 600 mg/m²) diminuă considerabil toate subpopulațiile limfocitare (Greene și col., 1979; Yu și col., 1980; Taube și col., 1981; Diamantstein și col., 1981; North și col., 1982; Bast și col., 1983; Hancock și Kilburn, 1982; Benacerraf, 1978; Smith și col., 1985; Berd și col., 1984; Ozer și col., 1981—1985; Thomas și col., 1981).

O altă modalitate de inhibare a limfocitelor T supresoare este blocarea receptorilor pentru histamină prezenți în aceste celule (receptori H-2). Această blocare poate fi obținută cu cimetidină. Cercetări recente, făcute de Borgström și col., (1982), au pus în evidență sinergismul dintre IFN și cimetidină. Prin administrarea ambelor preparate, autorii au obținut efecte terapeutice superioare în melanomul malign. Efectele imunomodulatoare ale citostaticelor, precum și ale altor substanțe cu activitate predilectă asupra unor celule supresoare, sînt în prezent studiate intens experimental, impactul lor clinic urmînd să fie demonstrat în viitor.

7.5.3.
Agenții imunorestauratori

Teoretic, agenții restauratori ar trebui să poată readuce la normal capacitatea imunologică, deprimată sau supresată a bolnavilor, fie prin creşterea numerică şi/sau funcţională a celulelor participante la răspunsul imun (în special a limfocitelor), fie prin corectarea dezechilibrului dintre subpopulațiile reglatoare (limfocite T helper şi T supresoare). În cazul bolnavilor canceroşi cu imunodepresie datorată atît evoluţiei bolii, cît şi procedeelor terapeutice clasice, restaurarea ar avea ca scop principal îmbunătăţirea „calităţii vieţii" prin creşterea rezistenţei la infecţiile intercurente sau cu virusuri latente (herpes simplex, citomegalic, Epstein-Barr, varicella-zoster), creşterea capacităţii de suportare a unor modalităţi terapeutice (iradiere, citostatice) şi, eventual, prin creşterea răspunsului antitumoral al organismului. Toate aceste efecte ar duce în final la o îmbunătăţire a prognosticului şi la o prelungire a supravieţuirii în condiţii bune a bolnavilor cu tumori maligne.

Agenţii imunorestauratori pot fi naturali — hormonii şi factorii timici, sau sintetici — levamisol, isoprinosin (metisoprinol, isoniplex), NPT—15392 (9-eritro-2-hidroxi-3-nonilhipoxantină) sau alte substanţe care au acţiune similară cu hormonii timici. Deoarece levamisolul a fost deja descris în subcapitolul 7.2.1.2.3., în continuare vor fi descrişi doar hormonii timici.

Timusul joacă un rol esenţial în dezvoltarea sistemului imun, în educarea şi maturarea limfocitelor T, în diferenţierea acestora în subpopulaţii efectoare şi reglatoare: inductoare/amplificatoare (helper) şi supresoare ale răspunsului imun, cu implicaţii majore atît în imunitatea mediată celular, cît şi în cea umorală timo-dependentă. Datorită acestui rol central în homeostazia imună, timusul a fost comparat frecvent cu alte organe endocrine şi din acest motiv s-a încercat izolarea din epiteliul timic a unor hormoni capabili să înlocuiască funcţia acestui organ la animalele timectomizate neonatal. Numeroşi autori au reuşit să izoleze astfel de hormoni sau factori timici din ţesutul timic, ca şi din sînge sau supernatantele de cultură a epiteliului timic (tabelul 7. XX). Din aceştia, cei mai studiaţi au fost fracţiunea 5 a timosinei (F5) şi componenţii acesteia (timosina α-1, α-7, β-3, β-4), timopoietina II (TP—II) şi fracţiunea ei sintetică, timopentina (TP—5), factorul timic umoral (THF = „Thymic Humoral Factor"), factorul timic seric (FTS) sau timulina (FTS—Zn) şi timostimulina (TP—1 — „Thymic preparation—1"). Unii hormoni sau factori timici au fost purificaţi şi chiar sintetizaţi, chimic sau prin inginerie genetică, *in vitro* (timosina α-1 şi β-4, TP-II, FTS şi timopentina). În prezent există numeroase preparate comerciale realizate, prin diferite metode de extracţie, din timus bovin sau porcin ca: timosina fracţiunea 5, THF, TP—1, timomodulina (leucotrofina), timarin, factorul timic X (TFX — Thymic Factor X), tablete de timus (thymus-dragée) etc. În general aceste preparate sînt neomogene, fiind constituite dintr-un amestec de fracţiuni (polipeptide) care diferă în funcţie de metoda de extracţie folosită şi chiar de la un lot de producţie la altul (Heavner, 1985). Efectele imunomodulatoare şi terapeutice sînt dependente de proporţiile relative ale dife-

Scanned with OKEN Scanner

Extracte timice și serice studiate pînă în prezent, hormoni și factori timici și efectele lor (Low și Goldstein, 1984, modificat)

Extractul (prescurtarea internațională)	Efecte biologice induse *in vivo* și *in vitro*	Autorul principal
1	2	3
ȚESUT TIMIC		
Hormon timic homeostatic (HTH)	Restaurarea funcției timice la animalele timectomizate	Comșa și col., 1938–1956
Polipeptide preparate din timus (TP)	Creșterea sintezei de anticorpi la animalele iradiate, creșterea Ca^{++} seric, scăderea P anorganic	Milcu și Potop, 1967–1973
Timosterina (factor B)	Restaurarea metabolică a animalelor timectomizate. Efecte antiproliferative asupra celulelor tumorale *in vitro* (KB) și creșterea supraviețuirii animalelor cu tumori *in vivo*.	Potop și Milcu 1963–1973
Timopoietina I și II (TP–I, II) și Timopentina (TP5) sintetică	Promovează diferențierea pretimocitelor din măduva oaselor în timocite. Restaurează transmisia neuromusculară *in vivo*.	Goldstein G. și col., 1971–1974
Timosina fracțiunea 5 (F5)	Restaurează funcția imună a timusului la animalele timectomizate. Induce diferențierea limfocitelor T și funcția lor *in vivo* și *in vitro* (rozete E) și restaurează imunodepresia la bolnavi	Hooper, Goldstein AL și col., 1975–1983
Timosina α-1	Induce diferențierea limfocitelor T helper, modulează diferențierea pretimocitelor, crește exprimarea markerilor și funcția limfocitelor T .	Low, Goldstein AL și col., 1977–1984
Timosina α-7	Induce diferențierea limfocitelor T supresoare	Low, Goldstein AL și col., 1983
Timosina β-3 Timosina β-4	Ambele induc diferențierea pretimocitelor medulare în timocite. Cresc producerea de hormoni luteinizanți (LRF și LH)	Low, Goldstein AL și col., 1982
Factorul timic umoral (THF)	Restaurează funcția imună a timusului la animalele timectomizate. Crește exprimarea markerilor de diferențiere și funcția limfocitelor T	Trainin și col., 1966–1985
Factorii limfocitopoietici (LSH_1 și LSH_2)	Induc limfocitoza și producerea de anticorpi (experimental)	Luckey și col., 1973
Substanțele limfocitopoietice și hipocalcemiante (TP_1 și TP_2)	Stimulează producerea de anticorpi și dau hipocalcemie (experimental)	Mizutani și col., 1973
Factorul timic X (TFX)	Restaurează funcția imună a timusului la animalele timectomizate. Crește numărul limfocitelor T	Alexandrovici, Skotnicki și col., 1976–1978
Timostimulina (TS)	Crește exprimarea marcherilor și funcția limfocitelor T la bolnavii imunosupresați	Falchetti, Bergeti și col., 1977–1978
Hormonul timic porcin (PTH)	Crește exprimarea markerilor limfocitari (rozete E) ai timocitelor. Restaurează imunodepresia	Jin și col., 1977
Preparat din timus bovin	Crește exprimarea markerilor limfocitari și restaurează imunodepresia	Liu și col., 1979

Scanned with OKEN Scanner

(Continuare tabelul 7.XX)

1	2	3
SUPERNATANTE DE CULTURĂ A EPITELIULUI TIMIC		
Supernatant de epiteliu timic (TES)	Crește activitatea funcțională a limfocitelor T și timocitelor experimental	Kruisbeck și col., 1977
Mediul de cultură al epiteliului timic uman (HTEM)	Crește răspunsul limfocitelor T la mitogeni	Kater și col., 1978
EXTRACTE DIN SER		
Factorul timic seric (FTS) și Timulina (FTS—ZN)	Ambele cresc maturarea limfocitelor T și generează T citotoxice, *in vivo* și *in vitro*, experimental	Bach, Dardenne și col., 1976—1980
Factorul seric uman (SF)	Crește numărul de celule cortizon-rezistente. Crește AMP ciclic în timocitele umane și murine	Astaldi și col., 1976—1980
Fracțiunea proteică 4 din plasma umană	Restaurează funcția imună la animalele timectomizate neonatal	Burton, White și col., 1978

ritelor fracțiuni existente în extracte. Pentru a ilustra această afirmație, se va da exemplul timosinei fracțiunea 5, extract timic extensiv studiat de Goldstein și colaboratorii (Goldstein și col., 1980—1983; Low și col., 1979—1984; Ahmed și col., 1979; Wang și col., 1982). Timozina fracțiunea 5 (Thymosin F5) este un extract deproteinizat, parțial purificat de țesut timic, care conține peste 30 de polipeptide diferite, cu greutate moleculară între 1000—15 000 daltoni, împărțite în 3 categorii: alpha (α-1 ... α-11), beta (β-1, ... β-10) și gamma. S-a constatat că unele polipeptide au activitate asupra sistemului imun și au fost denumite timosine (timosina α-1, α-7, β-3, β-4 etc.) în timp ce altele nu au astfel de activități, ca: polipeptidele β-1, β-8, β-9 etc. Faptul că nu intervin în homeostazia imună, nu înseamnă că aceste polipeptide sînt lipsite de activitate biologică. De exemplu, s-a constatat că polipeptida beta—1 este structural identică cu ubichitina, o proteină nucleară, cromozomială (A24) care este cofactorul (APF—1) unei enzime implicată în degradar a proteinelor (Low și Goldstein, 1983—1984).

Timosina F5 crește limfocitopoieza animalelor timectomizate, rezistența la infecțiile virale și la prinderea alogrefelor normale sau tumorale, diferențierea limfocitelor în celule mature funcționale cortizon — rezistente, induce apariția unor markeri limfocitari, crește producerea de IFN la infecțiile virale, crește producerea de ACTH, cortizon și beta-endorfine etc. Aceste efecte, dependente de doză, sînt date de timosine diferite care acționează selectiv asupra unor subpopulații limfocitare diferite și în etape diferite ale maturării normale a limfocitelor. De exemplu:

— timosina α-1 induce maturarea limfocitelor T helper: crește exprimarea antigenelor de diferențiere a acestei subpopulații ($CD4^+$), crește capacitatea lor funcțională, răspunsul la mitogeni, aloantigene, pro-

ducerea de limfokine (MIF), limfotoxine, interferoni alfa și gamma, IL-2, CSF (factorul de stimulare a formării coloniilor hematopoietice în măduva oaselor) și indirect afectează producerea de anticorpi prin activitatea helper; activitatea timosinei α-1 este de 10—1000 de ori mai mare decît a timosinei F5;

— timosina alfa-7 induce mai ales maturarea limfocitelor T supresoare, scade producerea de IFN, crește exprimarea markerilor de diferențiere și capacitatea funcțională a celulelor T supresoare ($CD8^+$);

— timosinele β-3 și β-4 induc diferențierea precoce a celulelor precursoare, pretimice (din măduva oaselor) în celule timice, capabile să parcurgă apoi etapele de maturare ulterioare. S-a constatat că aceste timosine au și o acțiune directă asupra macrofagelor (inhibă migrarea acestora), precum și o activitate neuroendocrină: stimulează secreția factorului de eliberare a hormonului luteinizant (LRF) și a hormonului luteinizant (LH).

În clinică, diferitele extracte timice au fost utilizate în special în imunodeficiențe primare, congenitale (sindrom DiGeorge, ataxie-teleangiectazie, imunodeficiență combinată și deficit de IgA cu număr redus de limfocite T) sau secundare: consecutive unor infecții cronice bacteriene sau virale (panencefalite subacute sclerozante, encefalomielite, herpes simplex, varicella-zoster, AIDS/SIDA, hepatită tip B, infecții oportuniste, arsurilor grave, senescenței, precum și în diverse dereglări imune (boli autoimune ca lupusul eritematos diseminat, artrita reumatoidă) și la bolnavii canceroși imunodepresați în urma tratamentului iradiant sau chimioterapiei (Wara și col., 1975—1979; Scheinberg și col., 1975—1976; Aleksandrowicz și col., 1975; Kenady și col., 1977; Varsano și col., 1977; Byrom și col., 1979; Orecchia și col., 1970; Coucourde și col., 1970; Handzel și col., 1979; Barrett și col., 1980; Businco și col., 1980; Osband și col., 1981; Aiuti și col., 1980; Zaizov și col., 1979—1980; Lau și Goldstein, 1980; Ishizawa și col., 1978; Trainin și col., 1983—1985).

În studii recente s-a constatat că unele extracte timice (timosina F5) administrate la animale determină o reducere semnificativă a metastazelor spontane și experimentale a mai multor tipuri de tumori (Chirigos, 1978; Hart, 1979; Petro și col., 1982; Talmadge și col., 1984). În plus, s-a văzut că timosina F5 are acțiune sinergică cu citostaticele în prelungirea semnificativă a supraviețuirii animalelor cu tumori maligne (Zatz și col., 1981). Majoritatea extractelor timice nu au activitate directă asupra celulelor canceroase, cu excepția extractelor lipidice de timus, în special a timosterinei (factorul S), care pare să aibă efecte antiproliferative față de unele linii tumorale *in vitro* și de inhibare a creșterii tumorilor induse chimic *in vivo* (Potop și Milcu, 1970—1973).

Recent au fost inițiate în diferite centre de cercetare a cancerului trialuri clinice randomizate cu timosina F5 și mai ales cu timosina α-1 pentru aprecierea eficienței acestei forme de imunoterapie, în studii de faza I și II (Smalley și col., 1984). S-a constatat că cele două timosine, ca și alte extracte timice, sînt bine tolerate și nu dau fenomene toxice secundare, cu excepția unor doze foarte ridicate de timosină F5 (peste 200 mg/m^2 de 5—7 ori pe săptămînă), în urma cărora au fost semnalate fenomene alergice la 6 din cei 58 de bolnavi tratați. Timosina α-1 este

lipsită de toxicitate la orice doză (Goldstein, 1983). Inițierea acestor studii a fost consecința rezultatelor benefice obținute nu numai experimental, ci și clinic, în cancerul pulmonar cu celule mici în boabe de ovăz, formă de cancer deosebit de rezistentă la toate modalitățile imunoterapeutice încercate pînă în prezent (tabelul 7.VII). Cohen și col., (1979) au constatat că bolnavii tratați cu doze moderate de timosină F5 (60 mg/m² de 2 ori pe săptămînă timp de 6 săptămîni), după chimioterapie, arată o creștere semnificativă a supraviețuirii (în medie 450 zile, comparativ cu 240 de zile la lotul netratat sau tratat cu doze mici, de 20 mg/m²). La doi ani după începerea acestui trial randomizat, 6 din cei 21 de bolnavi tratați cu timosină F5 erau în viață, comparativ cu nici un bolnav în loturile martor. Rezultate similare au fost obținute și de Baskies și col. (1981) în tumori cerebrale (glioame anaplazice) pretratate chirurgical și cu radio-chimio-terapie (5 din 7 bolnavi tratați cu timosina F5 și/sau α-1 erau în viață la 2 ani, față de 0/7 din lotul martor). De asemenea, Schulof și col. (1985) au constatat o creștere semnificativă a intervalului fără recidive și a supraviețuirii bolnavilor de cancer pulmonar (adenocarcinoame, carcinoame epidermoide sau cu celule mari) tratați cu timosina α-1 postradioterapie, comparativ cu bolnavii tratați cu placebo, într-un trial randomizat pe 42 de bolnavi cu tumori stabilizate (tabelul 7.VII). Rezultatele cele mai bune au fost obținute la cazurile la care avusese loc o reducere chirurgicală a masei tumorale (lobectomie sau pneumectomie). Tratamentul cu timosina α-1 (900 μg/m² de două ori pe săptămînă un an, sau 900 μg/m² zilnic, 14 zile, apoi de două ori pe săptămînă timp de 1 an) a restaurat imunodepresia marcată indusă de iradiere, prevenind dezechilibrul dintre limfocitele T helper și T supresoare și readucînd la normal răspunsul limfoproliferativ la aloantigene (Schulof și col., 1985).

Creșterea proporției de limfocite T sau îmbunătățirea raportului dintre limfocitele T helper/T supresoare ($CD4^+/CD8^+$) precum și a parametrilor funcționali ai limfocitelor T prin tratamente cu timosina F5, sau α-1 după iradiere sau chimioterapie, au fost demonstrate și în alte localizări ale cancerului (tumori ale capului și gîtului, cancere renale, alte forme de cancere avansate) (Schafer și col., 1976—1977; Wara și col., 1981—1984; Dillman și col., 1982—1983; Fabrega și col., 1983; Smalley și col., 1984). Rezultate similare au fost obținute și prin folosirea altor extracte timice (TP-1, THF, timomodulina) la bolnavii cu imunosupresii secundare chimioterapiei sau iradierii atît în tumori solide, cît și în limfoame și leucemii (Zaizov și col., 1979—1980; Trainin și col., 1980—1985; Martelli și col., 1982; Lauria și col., 1984; Crișan și Stugren, 1985—1986). Efectul restaurator este cu atît mai mare, cu cît imunodepresia a fost mai pronunțată. În plus, răspunsul la tratament poate fi prezis în 70—80% din cazuri prin testarea inducerii markerilor limfocitari *in vitro* la incubarea cu unele extracte sau hormoni timici (Schafer și col., 1976—1977; Goldstein și col., 1977; Incefy și col., 1983; Crișan și Stugren, 1985—1986).

Din datele actuale rezultă că terapia imunorestaurativă cu hormoni timici, singuri sau asociați cu IL-2 sau alte limfokine, este una din noile speranțe ale tratamentului cancerului în viitor.

7.6.
Dificultăţi şi limite în imunoterapie

Dacă încercăm să facem un bilanţ al celor peste 15 ani de imunoterapie clinică trebuie să recunoaştem că speranţele supraoptimiste iniţiale nu au fost confirmate. S-a constatat că această modalitate terapeutică nu poate să vindece orice formă de cancer, cu orice localizare şi în orice stadiu. În plus, dezideratul major — un tratament specific şi fără riscuri — este departe de a fi atins. Se va încerca expunerea succintă a concluziilor care se desprind din trialurile clinice realizate pînă în prezent.

7.6.1.
Factorii de care depinde eficienţa imunoterapiei

S-a constatat că eficienţa imunoterapiei depinde de trei componente principale: tumoare, organismul gazdă şi agentul imunomodulator, fiind puternic influenţată de factori, ca de exemplu: mărimea şi localizarea tumorii, statusul imunologic al bolnavului, doza, frecvenţa şi calea de administrare a imunomodulatorului etc. (tabelul 7.XXI). Efectul final al

TABELUL 7.XXI

Factori de care depinde eficienţa imunoterapiei în cancer

1) *FACTORI TUMORALI*

a. Antigenitatea şi imunogenitatea tumorii;
b. Mărimea şi ritmul de creştere. Tumoare reziduală minimă $5 \cdot 10^5 - 10^6$ celule, ritm de creştere lent;
c. Localizarea tumorii. Eficientă imunoterapia locală în tumori superficiale sau accesibile;
d. Tipul histologic;
e. Suprainfecţia celulelor tumorale, în special cu virusuri;
f. Vascularizaţia tumorii şi conţinutul de celule limfatice şi macrofage.

2) *FACTORI DEPENDENŢI DE AGENTUL IMUNOMODULATOR*

a. Natura agentului;
b. Doza — necesitatea stringentă a stabilirii dozelor optime;
c. Calea de administrare (locală, regională, sistemică);
d. Durata imunoterapiei;
e. Tulpina, lotul industrial.

3) *FACTORI DEPENDENŢI DE ORGANISMUL GAZDA*

a. Imunocompetenţa bolnavului: normală, imunodepresie selectivă prin factori supresori, imunodepresie sau imunosupresie generală;
b. Vîrstă, sex;
c. Starea de nutriţie;
d. Infecţii intercurente;
e. Existenţa unor factori de stres;
f. Ritmuri circadiene, sezoniere;
g. Factori genetici (HLA).

imunoterapiei este rezultanta unor interacţiuni complexe între multiple variante, din care unele pot fi evaluate în stadiul actual al cunoştinţelor, în timp ce altele nu, necesitînd studii viitoare.

7.6.1.1.
Factorii tumorali

Pînă în prezent, nici o formă din imunoterapie nu a dat rezultate satisfăcătoare, de eradicare a bolii, în tumorile mari sau metastazate. În general, răspunsul imun poate controla numai un număr relativ redus de celule canceroase, deci atunci cînd tumoarea este foarte mică, incipientă sau cînd este reziduală, minimă. Din acest motiv, imunoterapia trebuie privită ca a patra modalitate terapeutică. Ea poate să completeze şi să consolideze rezultatele obţinute prin tratamentele citoreductive clasice (chirurgicale, radiologice, chimioterapeutice), fără să le poată însă înlocui. Nu trebuie să uităm faptul că dacă în general răspunsul imun efector poate să distrugă maximum 1—10 milioane de celule canceroase, el este ineficient în faţa a 100 de milioane, iar o tumoare cu un diametru de numai 1 cm conţine aproximativ 1 miliard de celule tumorale.

În plus, nu toate tumorile sînt la fel de sensibile la imunoterapie. Din datele prezentate la conferinţele şi simpozioanele internaţionale, mai ales în ultimii ani, rezultă că unele localizări ale cancerului sînt sensibile la imunoterapie, în timp ce altele nu. De exemplu, leucemiile mieloblastice acute reprezintă malignitatea care răspunde cel mai bine la imunoterapia activă specifică (cu celule inactivate), asociată sau nu cu cea nespecifică, sub formă de vaccinuri mixte, majoritatea trialurilor fiind pozitive*. (Reizenstein şi col., 1980; Harris şi col., 1980; Holland şi col., 1980; Mihich şi Fefer, 1983). Leucemiile limfoblastice acute cu prognostic bun (celulele blastice din sînge sub 50.000) sau mieloamele răspund bine la asocierea chimioterapiei cu levamisol (Pavolovsky şi col., 1980; Salmon şi col., 1980). Tumorile localizate superfical (cutanate, ale vezicii urinare) sînt sensibile la tratamentul local cu BCG sau alte antigene imunomodulatoare (Borsman, 1982; Pinsky şi col., 1983; Mihich şi Fefer, 1983; Mitchell, 1983). De asemenea, imunoterapia activă şi pasivă s-a dovedit eficientă la administrarea intracavitară chiar în unele cazuri de metastaze intraperitoneale sau intrapleurale. În schimb melanoamele, considerate iniţial ca imunosensibile, s-au dovedit a fi de fapt destul de refractare la diverse forme de imunoterapie nespecifică cu BCG, *C. parvum,* levamisol, sau specifică (12 trialuri negative din 14 trialuri randomizate). Deşi după administrarea intralezională a agenţilor imunomodulatori are loc frecvent o regresie spectaculoasă a tumorilor cutanate, uneori chiar a ganglionilor regionali, supravieţuirea bolnavilor şi durata intervalului fără recidive nu sînt influenţate în general; frecvent se produc metastaze viscerale la bolnavii la care nodulii cutanaţi au regresat complet (Mihich şi Fefer, 1983; Veronesi şi col., 1982—1986; Terry,

* Rezultate pozitive sînt considerate trialurile în care s-au obţinut prelungiri statistic semnificative a supravieţuirii medii şi a remisiunilor complete la 1, 2, 3 ani, comparativ cu martorii care au făcut numai tratamente clasice, în loturi randomizate.

1980). Cu toată lipsa de sensibilitate la agenţii menţionaţi, melanomul malign pare să beneficieze de tratamentul cu interferoni. Rata răspunsurilor pozitive (20—25% din bolnavi) depăşeşte pe cea a răspunsurilor la cele mai bune scheme de chimioterapie (10—15% din bolnavi).

În plus, s-a constatat că răspunsul la imunoterapie poate să difere în funcţie de tipul histologic al tumorii. De exemplu, cancerele bronhopulmonare pavimentoase rezecate chirurgical răspund favorabil la terapia cu BCG (cu condiţia să fie în stadiul I), în timp ce cancerele cu celule mici, anaplazice, la aceeaşi terapie răspund nefavorabil, printr-o scădere dramatică a supravieţuirii (McKneally şi col., 1978; Ruckdeschel şi col., 1980).

7.6.1.2.
Agentul imunomodulator.

Chiar în cazul cancerelor care s-au dovedit sensibile la imunoterapie nespecifică, sensibilitatea nu include toţi agenţii imunomodulatori. De exemplu, în cancerele bronhopulmonare pavimentoase în stadiul I au fost obţinute rezultate favorabile la BCG, levamisol, timosină, deci par să fie imunosensibile. Cu toate acestea, ele evoluează grav după administrarea *C. parvum* (Stjernswärd şi col., 1980). Faptul că unii imunomodulatori sau anumite forme de imunoterapie sînt mai eficiente decît altele în anumite cancere, nu înseamnă că ele sînt eficiente în orice cancer. Invers, sensibilitatea unui cancer la o anumită imunoterapie nu implică sensibilitatea lui la orice formă de imunoterapie. În plus, chiar în cazul anumitor imunomodulatori bacterieni există variaţii mari ale efectelor obţinute în funcţie de tulpina bacteriană.

Diferitele tulpini pot să aibă virulenţă sau imunogenicitate diferită. De exemplu, BCG—F produs de Institutul Pasteur din Franţa este mai eficient în imunoterapie — clinic şi experimental — decît tulpinile liofilizate: Tice şi Glaxo (americane şi engleze), Connaught (canadiene), japoneze, suedeze, braziliene, daneze, cehoslovace etc. Se pare că eficienţa se datorează în special bacililor vii, care dau rezultate superioare în imunoterapia cancerului, comparativ cu bacilii morţi. Diferitele tulpini pot să difere substanţial în privinţa capacităţii de inducere a celulelor supresoare. Recent s-a constatat că există diferenţe chiar între loturile industriale ale aceleiaşi tulpini de BCG (Tice) în privinţa sensibilităţii *in vitro* la hidrazidă, diferenţe care s-au tradus *in vivo* în activităţi biologice deosebite. Loturile mai puţin sensibile la hidrazidă nu au conferit nici o protecţie la metastazarea experimentală a tumorilor, iar în clinică nu au avut efecte favorabile la injectarea intrapleurală în cancerele pulmonare stadiul I (Bennett şi col., 1982—1983).

Trebuie să subliniem faptul că majoritatea agenţilor imunomodulatori exercită acţiuni extrem de pleiotrope asupra macrofagelor, celulelor NK, limfocitelor B şi T helper, supresoare, citotoxice), unele din acestea au efecte negative în imunoterapia cancerului (generarea celulelor supresoare). S-a crezut că prin utilizarea unor preparate purificate, de generaţia a doua, se va putea selecta doar o anumită activitate benefică. Din nefericire, s-a constatat că şi produsele omogene, cu greutate moleculară mică au efecte pleiomorfe asupra sistemului imun (Herberman, 1985).

Scanned with OKEN Scanner

Necesitatea administrării unor doze optime este valabilă în imunoterapia activă specifică, ca și nespecifică, precum și în cea pasivă sau restaurativă. Doza maximă netoxică nu este neapărat doza cea mai eficientă de BCG, *C. parvum*, levamisol, timosină F5 sau α-1, interferon etc. De exemplu, în funcție de doză și de momentul administrării, *C. parvum* poate să crească răspunsul imun, să-l deprime sau să nu-l influențeze (Maca, 1982). Dozele mari deprimă funcțiile limfocitelor T (răspunsul la PHA, la celule alogene, reacția de respingere a grefei) și provoacă apariția unei atrofii timice (Peters, 1978). În general, doza optimă variază în funcție de imunocompetența bolnavului. Chiar în cazul unui imunorestaurator cum este timosina F5, s-a constatat că bolnavii cu cancer imunoincompetenți, dacă sînt tratați cu doze mici sau bolnavii imunocompetenți dacă sînt tratați cu doze mari, au o evoluție nefavorabilă. Sînt preferabile doze mai mici la bolnavii imunocompetenți și doze mari la cei imunoincompetenți (Hersh și col., 1978). Chiar prelungirea tratamentului poate să aibă ca rezultat nu consolidarea efectului terapeutic, ci anularea lui. De exemplu, administrarea levamisolului are efecte favorabile în cancerul de sîn stadiul III, rezidual sau metastazat (4 trialuri pozitive din 5), dar utilizarea lui pe termen prea lung are rezultate nefaste (Mouridsen și col., 1980). O situație complet diferită a fost semnalată în cazul tratamentului cu interferon, rezultatele terapeutice apărînd abia după 10—12 luni de terapie continuă (Quesada și col., 1984—1986). De asemenea, administrarea BCG à long terme pare să fie o condiție pentru obținerea eficienței terapeutice (Mathé, 1978; Miyazawa și col., 1981).

Calea de administrare influențează de asemenea eficiența imunoterapiei. Se pare că majoritatea imunomodulatorilor sînt eficace numai în cazul unui contact direct cu celulele tumorale ca: BCG, MER, *C. parvum*, *B. pertussis* etc. Acest contact se obține prin injectarea lor intratumorală sau intracavitară, prin amestecarea cu celulele tumorale inactivate (vaccinuri mixte) sau prin provocarea unei septicemii moderate cu agentul bacterian. Probabil că din acest motiv rezultatele cele mai bune ale imunoterapiei cu BCG sau alți agenți imunomodulatori au fost obținute prin injectarea lor intratumorală (cancere ale pielii, noduli metastatici de melanom), intrapleurală (cancere bronhopulmonare stadiul I), intraperitoneală (metastaze de cancere ovariene sau digestive), intravezicală (cancere superficiale de vezică urinară) sau „în vaccinuri mixte“ (leucemii mieloide și limfatice acute). Foarte frecvent, în tumori solide, administrarea sistemică a imunomodulatorilor amintiți poate să inducă facilitarea creșterii tumorilor (probabil datorită inducerii de celule supresoare), cu toate că administrarea locală s-a dovedit benefică (Maca, 1982; Reizenstein și col., 1983).

7.6.1.3.
Starea organismului

S-a observat că orice formă de imunoterapie activă, nespecifică sau specifică, este eficace numai dacă bolnavii sînt imunocompetenți, deci capabili să dezvolte un răspuns imun. În acest context, chiar în cazul cancerelor cu aceeași localizare, stadiu sau tip histologic, putem găsi 3

categorii de bolnavi: a) cu competență imună normală; b) cu imunodepresie selectivă doar față de tumoare și c) imunoincompetenți sau cu depresie imunologică.

Conduita terapeutică nu poate fi deci identică. Prima categorie reprezintă teoretic candidații ideali pentru imunoterapie activă, fie nespecifică, fie specifică sau mixtă (vaccinuri: celule tumorale inactivate + adjuvant bacterian). În general, în această categorie intră bolnavii din stadiile inițiale ale bolii (stadiul I, II), la care imunocompetența este păstrată. Este semnificativ faptul că majoritatea rezultatelor benefice, statistic semnificative, ale trialurilor clinice au fost obținute în aceste stadii. Vor fi date cîteva exemple. In Institutul nostru tratamentul cu Polidin, postoperator, a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea bolnavelor cu tumori mamare maligne în stadiul I și II, comparativ cu martorele fără imunoterapie (Chiricuță și col., 1983—1984). În cancerul pulmonar administrarea BCG postoperator intrapleural și cutanat crește semnificativ supraviețuirea bolnavilor în stadiul I ($p<0,01$), dar nu influențează pe cea a bolnavilor din stadiul II sau III (McKneally și col., 1978—1982). Rezultate similare au fost obținute după imunoterapie cu BCG în cancerele vezicale (Borsman, 1982; Pinsky și col., 1982; Mitchell, 1985), limfoame non-Hodgkin (Hoerni și col., 1982), cancere de prostată (Guinan și col., 1982), sau alți agenți: *C. parvum* (Balch și col., 1982), adjuvant Freund complet (Takita și col., 1980—1983), OK—432 (Takakura și col., 1982; Micksche și col., 1984) etc.

La celelalte două grupe de bolnavi, cu imunodepresie selectivă sau generală, stimularea activă a imunității are ca rezultat o istovire a potențialului imun deja suprasolicitat, determinînd accentuarea imunodepresiei. La aceste categorii este necesară restaurarea prealabilă a competenței imune prin procedee complexe: ablația tumorii, administrarea imunorestauratorilor (levamisol, isoprinosin, NPT—15392, tiloron, timosină etc.) și/sau îndepărtarea factorilor supresori. Tratamentele clasice (rezecția tumorii, chimioterapia, iradierea) scăzînd numărul de celule canceroase duc și la diminuarea factorilor supresori, creînd astfel condițiile necesare pentru ca reacțiile antitumorale, adesea existente, să devină eficiente, deci au și un efect imunomodulator. Problema se complică prin faptul că aceste tratamente, așa cum s-a menționat anterior, sînt imunodepresoare, deci trebuie găsit momentul optim de aplicare a imunoterapiei nespecifice, momentul în care numărul de celule tumorale să fie minim, dar imunocompetența prezentă.

a) *Postoperator*, parametrii imuni suferă o scădere marcată (limfocitoza, numărul limfocitelor T și B, răspunsul la mitogeni) pînă la o săptămînă, dar la aproximativ două săptămîni aceștia revin la valorile inițiale sau peste valorile inițiale (Ogawa și col., 1982; Crișan și col., 1980—1986). Revenirea imunocompetenței este în funcție de amploarea actului operator, fiind de exemplu mai rapidă în cancerul de sîn și mai tardivă în cel gastric (Ogawa și col., 1982).

b) *Roentgenterapia* determină o deprimare a răspunsurilor imune cu durata medie de 30—60 de zile, uneori cu revenire sau chiar depășire a valorilor inițiale (Dubois și col., 1981; Schulof și col., 1985). Spre deosebire de restul celulelor organismului, limfocitele sînt distruse de radiațiile ionizante, chiar dacă nu sînt în ciclu mitotic. În general, limfoci-

tele mici circulante neactivate și mai ales timocitele sînt extrem de sensibile, în timp ce limfocitele activate de antigen, cele efectoare și plasmocitele sînt mult mai radiorezistente (Eltringham, 1984; Dubois și Serrou, 1981). Din acest motiv, chiar la iradierea loco-regională, în cancerele de sîn, col uterin, prostată, testiculare și pulmonare, apare o scădere marcată și prelungită a limfocitelor (limfopenie), cu scăderea numărului absolut de limfocite T și B circulante și deprimarea lor funcțională (răspunsul la mitogeni și aloantigene, activitate citotoxică, NK și ADCC, scăderea reacțiilor de hipersensibilitate întîrziată etc.). Trebuie să menționăm faptul că tratamentul iradiant influențează în mod diferit parametri imuni: scad semnificativ proporția și numărul absolut de limfocite, în special limfocite T helper/inductoare, scăderea raportului $CD4^{+}/CD8^{+}$ menținîndu-se timp îndelungat, ceea ce explică diminuarea răspunsului la mitogeni, antigene și în reacția mixtă limfocitară (tabelul 7.XXII). Normalizarea parametrilor imuni variază mult în funcție de doză, localizarea cîmpurilor iradiate, durata tratamentului și reactivitatea individuală; uneori, imunodepresia celulară se menține peste 6 luni sau chiar peste 10 ani (Reizenstein și col., 1987).

TABELUL 7.XXII

Modificări ale parametrilor imuni după iradiere

1) Reacții cutanate (DNCB)	— cresc (50% din cazuri)
Reacție inflamatorie (Rebuck-Crowley)	— crește
2) Limfocite	
— nr. absolut	— scade semnificativ
— limfocite T (rozete E, $CD3^{+}$)	— scade semnificativ (durată lungă)
— limfocite T_H ($CD4^{+}$)	— scade semnificativ (durată lungă)
— limfocite $T_{C/S}$ ($CD8^{+}$)	— scad (durată scurtă)
— raport $CD4^{+}/CD8^{+}$	— scade semnificativ (durată lungă)
— limfocite B (rozete EAC)	— scad (mai puțin)
— limfocite nule	— cresc
— NK	— cresc
— K (ADCC)	— cresc (mai puțin)
Răspuns la — mitogeni (PHA, ConA, PWM)	— scade
— antigene solubile	— scade
— alogene (RML)	— scade
3) Monocite	
— nr. absolut	— nu se modifică
— fagocitoză	— crește ?
— activitatea secretorie (lizozim)	— nu se modifică
4) Producere de Ig	— nu se modifică
— anticorpi timodependenți	— scade
— anticorpi timoindependenți	— crește

Se pare că în primul rînd apare o restaurare a limfocitelor T și monocitelor supresoare și din acest motiv imunitatea celulară se menține puternic deprimată. La acești bolnavi, utilizarea unor imunorestauratori pare să fie indicația majoră (Schulof și col., 1985).

c) *Chimioterapia*. Efectul chimioterapiei asupra parametrilor imunologici, în special la bolnavii canceroşi, a reintrat în atenţia cercetătorilor în ultimii ani, determinînd reevaluarea datelor clasice. S-a constatat că efectul imunosupresor depinde de natura citostaticului, durata tratamentului, dozele utilizate şi interrelaţiile cu antigenul. Astfel, efectul principal de scădere a producţiei de imunoglobuline este dependent de administrarea citostaticelor înainte sau după antigen, de natura acestora (citostatice ciclodependente, fazodependente sau care nu sînt dependente de ciclul celular). În funcţie de intervalul de timp dintre administrarea citostaticului şi antigenului, se poate obţine o suprimare a răspunsului imun sau o stimulare a acestuia (Makinodan şi col., 1970; Crişan şi Mîrza, 1983; Winkelstein, 1984; Mihich şi col., 1985; Ozer, 1985). Abia în ultimii ani au început să fie studiate efectele imunomodulatoare ale citostaticelor. S-a constatat că, spre deosebire de curele lungi cu doze mici de citostatice, care sînt imunosupresive, curele de scurtă durată de polichimioterapie induc o depresie temporară a răspunsurilor imune (6—10 zile), urmată la 2—3 zile de revenirea la valorile iniţiale sau mult deasupra acestora — „suprarevenire imunologică“ („rebound overshoot“). Această suprarevenire la bolnavii canceroşi este acompaniată de pozitivarea reacţiilor cutanate, creşterea limfocitelor T şi a răspunsului la mitogeni, scăderea limfocitelor T supresoare, creşterea activităţii citotoxice a monocitelor şi a macrofagelor (tabelul 7.XXIII).

TABELUL 7.XXIII

Efectul citostaticelor asupra răspunsurilor imune la bolnavii canceroşi în „suprarevenire"

1) Reacţii cutanate (DNCB)	— cresc (Maguire şi col., 1980, 1981; Berd şi col, 1979, 1982)
2) Limfocite T (rozete E)	— cresc (Hersh, 1973; Crişan, 1978—1983; Mârza 1978)
T supresoare	— scad (Berd şi col., 1982; Braun şi col., 1980; Harris şi col., 1981
Răspuns la mitogeni	— creşte (Braun şi col., 1980; Borella şi col., 1971, 1972; Harris şi col., 1976, 1981; Mathé şi col., 1975, 1976)
NK	— scade în LLC-T* (Leung şi col., 1981)
3) Macrofage, monocite (ADCC)	— creşte (Kleinerman şi col., 1981)
4) Imunoglobuline	— suprimă sau stimulează, în funcţie de momentul administrării faţă de antigen (Makinodan şi col., 1970; Winkelstein, 1980—1984).

* LLC-T = leucemie limfatică cronică tip T

Efectul citostaticelor asupra diverșilor parametri nu este identic: unele citostatice au toxicitate preferențială pentru limfocitele T, altele pentru B, monocite etc. Toxicitatea preferențială pentru celulele supresoare (dovedită de ciclofosfamidă, 6-mercaptopurină, metotrexat), ar putea să justifice efectele paradoxale, de stimulare a anumitor răspunsuri imune în urma tratamentului cu aceste citostatice.

Tratamentele combinate, chimio-imunoterapie, par să fie mai eficiente decît fiecare tratament individual. În plus, efectele par să fie sinergice, nu aditive, deci superioare sumei efectelor pozitive ale tratamentelor individuale. În ultimii ani, se acordă o importanță crescîndă cunoașterii modului de acțiune a citostaticelor asupra mecanismelor imune în elaborarea protocoalelor de chimio-imunoterapie. De exemplu, s-a constatat că două citostatice cu structură chimică și acțiune foarte asemănătoare, daunomicina (DM) și adriamicina (ADM) afectează diferit macrofagele, prima mult mai puternic decît a doua. Experimental, imunoterapia cu *C. parvum* după ADM s-a dovedit a fi eficientă, în timp ce după DM supraviețuirea a fost semnificativ mai mică (Spreafico, 1980). În marea majoritate a trialurilor de chimio-imunoterapie cu rezultate pozitive, schemele de tratament au avut în vedere o reducere la minimum a volumului tumoral prin chimioterapie, urmată de imunoterapia activă care s-a administrat după revenirea la normal a parametrilor imuni. Imunoterapia, urmată la scurt timp de chimioterapie, poate avea consecințe nefaste. Alegerea judicioasă a momentului administrării imunoterapiei, a pauzelor dintre diferitele modalități terapeutice, au o importanță majoră în eficiența tratamentului. Amintim faptul că numeroși agenți utilizați în imunoterapie au și efecte secundare de inducere a leucopeniei și limfopeniei (*C. parvum*, interferoni etc.), agravînd astfel efectele toxice ale citostaticelor. În plus, sensibilitatea limfocitelor tinere sau neactivate la chimioterapie este mult mai mare decît a celor activate, ca în cazul iradierii, deci inducerea unei proliferări limfocitare printr-un agent imunomodulator urmată rapid de chimioterapie poate avea efecte nefavorabile, accentuînd imunodepresia și prelungind mult perioada de revenire la normal.

O cale nouă de abordare a chimio-imunoterapiei a fost descrisă de curînd de Hanna și col., (1985—1986), pe baza unor studii recente care au demonstrat că citostaticele, ca și anticorpii monoclonali antitumorali, nu pătrund uniform în masa unei tumori solide datorită diferențelor în vascularizația ariilor tumorale. Deoarece aceste substanțe ajung în celule prin difuziune, porțiunile lipsite de vascularizație din tumoarea primară sau metastaze vor fi expuse la doze subterapeutice, crescînd șansa selectării unor subpopulații chimiorezistente. Pentru a elimina această piedică în calea eficienței chimioterapiei, s-a încercat producerea unei hiperemii în tumori prin inducerea unei reacții de hipersensibilitate întîrziată. Experimental s-a dovedit eficiența acestei forme de imunochimioterapie. Trialurile clinice randomizate în cancerele colorectale s-au dovedit încurajatoare. Autorii au administrat postoperator în ziua a zecea vaccinuri mixte (10^7 celule tumorale autoloage iradiate cu 10^7 BCG germeni viabili), de 2 ori la interval de o săptămînă, urmate, în a treia săptămînă, de vaccin fără BCG. După 31 de zile, cînd reacția imună este maximă, s-a administrat chimioterapie (BCNU). Imunochimioterapia s-a

dovedit eficientă în privința incidenței recidivelor estimate la 45 de luni [22% (7/32) față de 43,3% (13/30) la martorii tratați doar cu citostatice], ca și în privința supraviețuirii [93,75% (30/32), respectiv 76,7% (23/30)].

În prezent se studiază posibilitatea creșterii eficienței terapeutice prin realizarea unor combinații între diferitele forme de imunoterapie, de exemplu restaurativă urmată de activă, adoptivă (cu celule NK, monocite) urmată de anticorpi monoclonali, activă nespecifică urmată de anticorpi monoclonali etc. (Hadden, 1984—1986; Steplewski, 1986).

Răspunsul la imunoterapie depinde și de alte caractere ale organismului: starea de nutriție, vîrstă, sex, infecții intercurente, sau tipul antigenelor din sistemul HLA. S-a constatat de exemplu că există o corelație între frecvența antigenelor B17 și A33 și răspunsul la imunoterapia cu BCG al leucemiilor limfoblastice acute, sau a antigenului B12 în leucemiile mieloblastice acute, a antigenelor BW51, B5 și DRW17 și răspunsul la imunoterapie cu OK-432, sau a exprimării receptorilor pentru IFN în răspunsul la imunoterapie cu IFN.

7.6.2. Riscurile imunoterapiei

După un deceniu de aplicare a imunoterapiei în clinica oncologică, s-a văzut că nici această formă de tratament nu este inofensivă, lipsită de riscuri pentru bolnavi (tabelul 7.XXIV).

TABELUL 7.XXIV

Riscurile imunoterapiei, efecte toxice secundare

1) Facilitarea imunologică (facilitarea creșterii tumorilor și/sau metastazelor prin stimularea factorilor supresori ?)
2) Inducerea unor boli de către agentul imunostimulator (BCG)
3) Efecte toxice
— intoleranță, șoc anafilactic
— febră (40 °C), frison, alterarea stării generale
— reacții inflamatorii locale → necroze, ulcerații (BCG, *C. parvum*)
— hepatopatii: hepatite granulomatoase, ictere (BCG)
— modificări ale tensiunii arteriale (*C. parvum*, interferoni, poli I : C etc.)
— mielosupresii pînă la aplazii medulare (*C. parvum*, levamisol, IFN etc.)
— fenomene neurologice (*C. parvum*, levamisol)
— fenomene digestive: greață, vărsături (*C. parvum*, BCG)
— fenomene alergice: urticarie, edeme.

În primul rînd s-a observat că aproape toți agenții „imunostimulatori" pot, în anumite condiții, să faciliteze creșterea tumorilor și/sau metastazelor. Această „facilitare imunologică" constituie principala limită a imunoterapiei. Se pare că în unele cazuri facilitarea este datorată stimulării macrofagelor supresoare, producătoare de prostaglandine (de exemplu BCG, *C. parvum* cresc producția de prostaglandine de peste 50 de ori) (Goodwin și col., 1983). Asocierea unor inhibitori ai prostaglandin-sintetazei, de tipul indometacinului sau aspirinei, ar putea

să îmbunătățească rezultatele imunoterapiei cu BCG sau *C. parvum, in vivo,* așa cum s-a demonstrat experimental. Efecte sinergice, de potențare a imunoterapiei, au putut fi obținute prin combinarea imunoterapiei cu antagoniști ai receptorilor pentru histamină (de exemplu cimetidina), receptori prezenți pe limfocitele T supresoare. De asemenea, plasmaferezele repetate simple sau acompaniate de fixarea factorilor blocanți serici pe proteina A a stafilococului par să fie un mijloc aditiv de îmbunătățire a imunoterapiei.

În al doilea rînd, efectele toxice secundare constituie de asemenea un factor limitativ. Deși accidentele grave de intoleranță, care pun în pericol însăși viața bolnavilor, sînt relativ rare, fenomenele toxice sînt destul de frecvente. De exemplu, injectarea intratumorală a BCG induce: febră (40°C), frison, stare generală foarte alterată, puternică reacție inflamatorie locală, urmată adesea de necroze și ulcerații, care se vindecă foarte greu.

Deși experimental *C. parvum* are efecte mielostimulatoare și de protecție medulară, după iradiere sau citostatice, în clinică s-a observat frecvent o creștere a incidenței și severității reacțiilor toxice ale citostaticelor, după chimioimunoterapia cu acest agent: mielosupresie cu anemie, granulocitopenie, trombocitopenie, grețuri, vărsături, azotemie, cefalee. Uneori reacțiile toxice secundare nu pot fi puse în evidență în studii experimentale. De exemplu *C. parvum* nu provoacă febră dacă se administrează intravenos la animale (șoareci, iepuri), în timp ce la oameni este pirogen. Anticorpii monoclonali anti-CEA nu au efecte toxice secundare experimental, deoarece nu se leagă de leucocitele șoarecilor, în timp ce leucocitele umane au antigene ce reacționează cu acești anticorpi.

Uneori asocierea a două modalități imunoterapeutice, care teoretic ar putea să aibă efecte mai bune prin sinergism, s-a dovedit dăunătoare. De exemplu, administrarea concomitentă, sau în același interval, a levamisolului (ca imunorestaurator) și BCG (ca imunostimulator) anulează rezultatele pozitive obținute prin tratamente unice, fie cu BCG, fie cu levamisol (Wright, 1980). Același fenomen l-am observat în Institutul Oncologic Cluj la asocierea levamisolului cu polidin sau *C. parvum*.

În prezent există speranțe îndreptățite că în viitor se va putea depăși stadiul empiric actual al imunoterapiei în cancer și se vor pune bazele unui tratament imunologic științific. În acest scop, cercetările viitoare au perspective largi, pe planuri multiple:

a) Aprofundarea cunoștințelor de imunologie în general și de imunologie a cancerului în particular, prin caracterizarea antigenelor tumorale (tumor-asociate), a celulelor citotoxice și în special a rolului lor în apărarea anticanceroasă *in vivo* (limfocite T_c, macrofage/monocite, celule NK, K, anticorpi monoclonali, LAK, TIL).

b) Perfecționarea metodelor experimentale de studiere a eficienței imunoterapiei, nu a imunoprofilaxiei, prin utilizarea unor modele mai apropiate de situația întîlnită în clinică, de progresie a bolii canceroase și de imunoselecție a unor subpopulații de celule canceroase rezistente la mijloacele de apărare a organismului (celule NK, limfocite T_c).

c) Găsirea unor teste adecvate pentru aprecierea răspunsului imun antitumoral și a eficienței antitumorale a imunoterapiei, pe lîngă cea de îmbunătățire a statusului imunologic general.

Scanned with OKEN Scanner

d) Aprofundarea cunoştinţelor privind imunomodulatorii şi imunorestauratorii, mecanismele lor de acţiune şi farmacologia acestora. Descoperirea unor produşi sau derivaţi mai puţin toxici. Stabilirea dozelor optime pentru fiecare agent.

e) Aprecierea efectelor sinergice sau antagonice dintre imunostimulatori şi tratamentele clasice, precum şi dintre diferiţii agenţi imunomodulatori sau modalităţi imunoterapeutice.

f) Stabilirea categoriilor de cancere care răspund la imunoterapie şi identificarea formelor de imunoterapie la care frecvenţa răspunsurilor pozitive este mai mare, comparativ cu alte forme de imunoterapie şi/sau alte forme clasice de tratament (chimioterapie, roentgenterapie).

g) Individualizarea imunoterapiei prin adaptarea ei la situaţia clinică a bolnavului.

h) Aplicarea unei metodologii ştiinţifice riguroase în elaborarea trialurilor clinice, ca şi în urmărirea eficienţei imunoterapiei.

Bibliografie selectivă

ALEXANDER P. — Prospects of immunotherapy of cancer: experience in experimental systems. Brit. Med. J., 1970, *4*, 484—486.

ALEXANDER P. — Back to the drawing board, the need for more realistic model systems for immunotherapy. Cancer, 1977, *40*, 467—470.

AMERY W. K. — Overview of levamisole effectiveness in experimental and clinical cancer studies. In „Immune modulation and control of neoplasis by adjuvant therapy". Sub red. M. M. Chirigos, 1978, Ed. Raven Press, N.Y., p. 93—106.

ARNON R., HURWITZ E. — Monoclonal antibodies as carriers for immunotargeting of drugs. In „Monoclonal antibodies for cancer detection and therapy", sub red. Baldwin R. W. şi Byers V. S., 1985, Ed. Academic Press, p. 365—383.

BALDWIN R. W., BYERS V. S., — Immunoregulation by bacterial organisms and their role in the immunotherapy of cancer. Springer Semin. Immunopathol., 1979, *2*, 79—100.

BALDWIN R. W., BYERS, V. S., (sub red.) Monoclonal antibodies for cancer detection and therapy. Ed. Academic Press, London, 1985.

BALDWIN R. W. — Monoclonal antibody targeting of anti-cancer agents. Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1985, *21*, 1281—1285.

BANKERT R. B. — Development and use of monoclonal antibodies in the treatment of cancer. Cancer Drug Delivery, 1984, *1*, 251—267.

BAST R. C., ZBAR B., BORSOS T., RAPP M. J. — BCG and Cancer. N. Engl. J. Med., 1974, *290*, 1413—1420; 1458—1469.

BAST R. C. Jr., KNAPP R. C. — Immunologic approaches to the management of ovarian carcinoma. Semin. Oncol., 1984, *11*, 264—274.

BELPOMME D., MARTY M., GISSELBRECHT C., MIGNOT L., PUJADE-LAURAINE E. — L'immunothérapie des cancers. Réalité ou fiction? Sem. Hôp. Paris, 1981, 56, 1547—1556.

BENJAMINI E., RENNICK D. M. — In search of cancer immunotherapy: illusions and realities. Progr. Clin. Cancer, 1982, *8*, 89—98.

BITTNER J. — Imunostimulentul Corynebacterium parvum în tratamentul cancerului. Ed. Med. Bucureşti, 1984.

BILLIAU A. — The clinical application of fibroblast interferon. An overview. Centr. Oncol., 1984, *20*, 251—269.

BLUMING A. Z. — Immunotherapy of cancer. In „The physiopathology of cancer", sub. red. Homburger F., Ed., S. Krager Basel, 1976, p. 251—278.

BORDEN E. C. — Interferons: rationale for clinical trials in neoplastic disease. Ann. Intern. Med., 1979, *9*, 472—479.

BROSMAN S. — Experience with Bacillus Calmette-Guérin in patients with superficial bladder carcinoma. J. Urol., 1982, *128*, 27—30.

SOLAL-CELIGNY P., SIMON J., HERRERA A., BOIVIN P. — Cancer treatment with Staphylococcus aureus protein A. Biomedicine Pharmacoth., 1985, *39*, 177—186.
SOUTHAM C. M., FRIEDMAN H., (sub red.) — V International Conference of immunotherapy of cancer. Ann. New York Acad. Sci., 1976, *277*, 1—741.
SPREAFICO F. — Heterogeneity of the interaction of anticancer agents with the immune system and its possible relevance in chemoimmunotherapy. Oncology, 1980, *37*, Suppl. 1, 9—18.
SPREAFICO F., VECCHI A. și col. — Cancer chemotherapeutics as immunomodulators. Springer Semin. Immunopathol., 1985, *8*, 361—374.
STRANDER H. — Anti-tumour effects of interferon and its possible use as an anti-neoplastic agent in man. Texas Rep. Biol. Med., 1977, *35*, 429—435.
STRANDER H. — Interferon: anti-neoplastic drug? Blut, 1978, *35*, 277—288.
STEELE G. Jr., WANG B. S., MANNICK J. A. — Lymphocyte-mediated tumour cytolysis after treatment with immune RNA. Methods Cancer Res., 1982, *20*, 107—136.
STEVENSON G. T., STEVENSON F. K. — Treatment of lymphoid tumours with anti-idiotype antibodies. Springer Semin. Immunopathol., 1983, *6*, 99—115.
STEWART W. E. II — Interferon system. Ed. Springer Verlag, Berlin, 1979.
TALMADGE E., LENZ B. F., COLLINS M. S. și col. — Tumours models to investigate the therapeutic efficiency of immunomodulators. Behring Inst. Mitt., 1984, *74*, 219—229.
TERRY W. D., WINDHORST D. (sub red.) — Immunotherapy of cancer: present status of trials in man. Ed. Raven Press, New York, 1978.
TERRY W. D., ROSENBERG S. A. (sub red.). — Immunotherapy of human cancer., Ed. Elsevier, New York, 1982.
TERMAN D. S., YOUNG J. B., SHEARER W. T. și col. — Preliminary observations of the effects on breast adenocarcinoma of plasma perfused over immobilized protein A. N. Engl. J. Med., 1981, *305*, 1195—1200.
TROWN P. W., KRAMER M. J., DENNIN R. A., CONNEL E. V., PALLERONI A. V., QUESADA J., GUTTERMAN J. U. — Antibodies to human leucocyte interferons in cancer patients. Lancet, 1983, 1, 81—84.
UMEZAWA H. — Studies on low molecular weight immunomodifiers, bestatin etc. Discovery and action. Drugs Exptl. Clin. Res., 1984, *10*, 519—531.
VERONESI U., ADAMUS J., AUBERT C., și col. — A randomized trial of adjuvant chemotherapy and immunotherapy in cutaneous melanoma. N. Engl. J. Med., 1982, *307*, 913—916.
WALLACK M. K. — Specific immunotherapy with vaccinia oncolysates. Cancer Immunol. Immunother., 1981, *12*, 1—4.
WEISS D. W. (sub red.) — Immunological parameters of host tumour relationships. Academic Press, New York, 1973, 1974, vol. II p. 113—190, vol. III, p. 111—280.
WEISSMAN C. — The alpha interferons: some answers and many questions. Harvey Lectures, 1983, Series 77, Acad. Press., p. 129—160.
WINKELSTEIN A. — Immune suppression resulting from various cytotoxic agents. Clin. Immunol. Allergy, 1984, *4*, 295—315.
WYBRAN J., STAQUET M. J. (sub red.) — Clinical tumour immunology, Ed. Pergamon Press, New York, 1976.
* * * Simp. „Virology and Immunology in Human Cancer". Cancer, 1974, *34*, 1343—1570.
* * * — Simp. „Immunological control of virus associated tumours in man: prospects and problems". Cancer Res., 1976, *36*, 559—869.
* * * — Simp. „Influențarea nespecifică a răspunsului imun", Iași, 1977.
* * * — 16th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, San Diego, SUA, 1980.
* * * — 2nd International Conference on the Immunotherapy of Cancer, Bethesda, SUA, 1980.
* * * — 13th International Cancer Congress, Seattle, SUA, 1982.
* * * — Conf. „Anticorps monoclonaux en cancérologie", Paris, Bull. Cancer, 1983, *70*, 92—136.
* * * — Symp. „Developments in the treatment of malignant disorders with recombinant interferon", Cancer, 1986, *57*, (Suppl.), 1647—1715.
* * * — 14th International Cancer Congress, Budapesta, 1986.

8.

Imunoterapia activă nespecifică cu polidin* în boala canceroasă Studii experimentale şi clinice

I. CHIRICUȚĂ, CORNELIA PAPILIAN-TODORUȚIU, MONICA CRIȘAN

8.1. **Cercetări experimentale de imunoterapie activă nespecifică cu polidin** — 449

8.1.1. Efectul imunoprofilactic şi imunoterapeutic al polidinului asupra metastazelor experimentale — 449

8.1.1.1. Imunostimularea nespecifică de scurtă durată cu polidin — 450

8.1.1.2. Imunostimularea nespecifică prelungită cu polidin — 453

---

* Polidinul este o suspensie polimicrobiană. (Produs Inst. Cantacuzino Bucureşti) în soluţie izotonică biliată şi fenolată, preparată din culturi de *Streptococcus piogenes*, *Streptococcus viridans*, *Neisseria catarrhalis* (cîte o tulpină), *Diplococcus pneumoniae* tip II, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (cîte 2 tulpini), în concentraţie globală de 48 milioane germeni/ml. Polidinul este un produs biologic cu spectru larg, capabil să stimuleze nespecific mijloacele de apărare antiinfecţioasă ale organismului; influenţează formarea anticorpilor, avînd o acţiune anamnestică şi determinînd creşterea marcată a titrului aglutininelor şi a indicelui opsonocitofagic; administrarea produsului este urmată — după o scădere iniţială — de o creştere accentuată a nivelului properdinic, care intervine în creşterea rezistenţei antiinfecţioase nespecifice. Polidinul determină o creştere a leucocitelor. El stimulează forţele de apărare ale organismului; nu este pirogen şi nu sensibilizează organismul faţă de alte vaccinuri (Produse farmaceutice — Ministerul Sănătăţii, Oficiul Central Farmaceutic, Ed. Med. Bucureşti, 1985).

8.1.2. Studiu comparativ al efectului imunoprofilactic al polidinului cu cel al unor agenţi bacterieni (BCG şi *Corynebacterium parvum*) utilizaţi frecvent în imunoterapia cancerului — 456
8.1.3. Efectele unui tratament combinat al polidinului, imunostimulator moderat, cu un imunostimulator potent, *Corynebacterium parvum* — 462
8.1.4. Cercetări *in vitro* privind efectul polidinului asupra macrofagelor peritoneale şi limfocitelor limfoganglionare — 463
8.1.4.1. Influenţa polidinului asupra macrofagelor.
8.1.4.2. Efectul polidinului asupra limfocitelor limfoganglionare — 463
8.2. **Imunoterapia activă nespecifică cu polidin în cancerul mamar uman — 470**
8.2.1. Efectul imunoterapiei sistemice cu polidin asupra supravieţuirii bolnavelor şi recurenţei bolii — 470
8.2.2. Efectul polidinului asupra imunocompetenţei bolnavelor — 474
8.2.2.1. Martori sănătoşi — 474
8.2.2.2. Bolnave cu tumori benigne — 474
8.2.2.3. Bolnave cu tumori mamare maligne — 474.
8.3. **Concluzii — 477**

Numeroase cercetări experimentale (mai ales) (Mathé, 1976; Baldwin şi Byers, 1979; Chiricuţă şi col., 1966—1985) şi clinice (Oettgen şi col., 1976; Mathé, 1978; Peters, 1978) publicate în ultimele două decenii arată că dezvoltarea tumorilor primare şi a metastazelor lor poate fi încetinită sau chiar inhibată prin imunoterapie nespecifică cu agenţi bacterieni.

Capacitatea agenţilor bacterieni, în special BCG (Bacillus Calmette-Guérin) şi *Corynebacterium parvum*, de a mări rezistenţa antitumorală a organismului gazdă, a fost amplu demonstrată, în special în cazul tumorilor experimentale de transplant (induse prin carcinogeni sau virusuri oncogene) şi într-o măsură mai mică în cazul tumorilor spontane (Old şi col., 1961; Woodruff, 1966; Biozzi şi col., 1972; Bast şi col., 1974; Zbar, 1974; Halpern, 1974; Mathé, 1976; Oettgen, 1976; Peters, 1978; Baldwin şi Byers, 1979). Aplicarea lor în clinică a dus la rezultate contradictorii şi în unele cazuri, la fenomene secundare mai mult sau mai puţin grave (Oettgen şi col., 1976; Drăghici şi col. 1977, 1982).

În lumina acestor date, o preocupare importantă a Institutului Oncologic din Cluj-Napoca, iniţiată de profesorul I. Chiricuţă, a constituit-o, în ultimii 20 de ani (1966—1986), găsirea unor metode eficiente pentru profilaxia şi tratarea microdiseminării canceroase. Pentru aceasta, s-au iniţiat şi făcut într-o primă fază, experienţe pe 2500 animale, pentru a se studia rolul şi eficienţa unor mijloace de stimulare nespecifică a proceselor imune în profilaxia metastazelor.

S-a ales ca imunostimulant polidinul, suspensie polimicrobiană, produs de Institutul Cantacuzino (Bucureşti). Polidinul este un stimulator al imunităţii specifice, precum şi al celei nespecifice (Pencea şi col., 1977).

Experimental s-a constatat că polidinul are efecte asupra diferitelor componente ale sistemului imun prin: 1) activarea sistemului fagocitar mononuclear (Pencea şi col., 1977, Todoruţiu şi col., 1981, 1982, 1985a, 1985b), determinînd creşterea activităţii lui metabolice, fagocitare şi bactericide (Pencea şi col., 1977, Todoruţiu şi col., 1981, 1982, 1985a, 1985b);

2) stimularea sintezei de imunoglobuline, cu creșterea semnificativă a nivelurilor serice de IgM la oameni (Durlescu și col., 1978) și de IgG și IgA la animale (Hoișie și col., 1976; Pencea și col., 1977); 3) stimularea producerii de interferon sau de factori „interferon-like“ (Pencea și col., 1977), care prin activarea celulelor NK ar putea amplifica reacția antitumorală; 4) la bolnave cu carcinoame mamare polidinul crește semnificativ proporția și numărul absolut al limfocitelor T, scade numărul de limfocite B și nivelul de IgG (Chiricuță și col., 1985, 1986; Crișan și col., 1985).

Înainte de a se aplica polidinul în clinica umană, s-au făcut timp de 20 de ani (1966—1986), pe 2500 de șoareci, cercetări experimentale de imunoprofilaxie și imunoterapie cu polidin, cercetări ce se pot încadra în patru grupe mari:

1) Efectul imunoprofilactic și imunoterapeutic al polidinului asupra metastazelor experimentale;

2) Studiu comparativ al efectului imunoprofilactic al polidinului cu cel al unor agenți bacterieni (BCG și *C. parvum)*, utilizați cel mai frecvent în imunoterapia cancerului, atît clinic, cît și experimental;

3) Efectele unui tratament combinat al polidinului, imunostimulator moderat, cu un imunostimulator potent, *C. parvum;*

4) Cercetări *in vitro* privind a) efectul polidinului asupra macrofagelor; b) efectul polidinului asupra limfocitelor limfoganglionare.

Cercetările experimentale au fost urmate de aplicări clinice în carcinomul mamar.

8.1.
Cercetări experimentale de imunoterapie activă nespecifică cu polidin

8.1.1.
Efectul imunoprofilactic și imunoterapeutic al polidinului asupra metastazelor experimentale

S-a studiat influența imunoterapiei active nespecifice cu polidin asupra metastazelor de carcinom ascitic Ehrlich, induse prin injectare i.v. (vena cozii) a $5 \cdot 10^6$ celule tumorale în 0,2 ml ser fiziologic la 1105 șoareci RAP și NMRI. Tratamentul imunostimulator cu polidin s-a aplicat în diferite modele experimentale (Chiricuță și col., 1969—1985; Todoruțiu-Papilian, 1974—1986), urmărindu-se cîțiva factori:

a) *Momentul începerii tratamentului cu polidin:* anterior grefei tumorale (—30 zile) sau la diferite intervale de timp de la constituirea metastazelor (+7, +14, +30, +45 zile);

b) *Modul de administrare a polidinului:* tratament de scurtă durată sau prelungit;

c) *Asocierea unui tratament anticoagulant cu heparină la cel de imunostimulare cu politin* pentru a împiedica constituirea trombilor neoplazici, punctul de plecare al invaziei extravasculare.

8.1.1.1.

Imunostimulare nespecifică de scurtă durată cu polidin

Experiențele s-au făcut pe 400 șoareci RAP, grefați i.v. (vena laterală a cozii) cu celule de carcinom ascitic Ehrlich, divizați în patru loturi egale: lotul I — martor; lotul II — tratat cu polidin; lotul III — tratat cu heparină; și lotul IV — tratat cu polidin și heparină.

Stimularea imunologică nespecifică cu polidin a fost inițiată cu o lună anterior grefei tumorale și continuată apoi timp de două luni după inocularea tumorală, cînd animalele care nu au sucombat cu tumori metastatice în intervalul experimental, au fost sacrificate. Toate animalele au fost autopsiate, stabilindu-se incidența metastatică, localizarea și extensiunea metastazelor.

Polidinul a fost administrat în doze* de 0,025 ml per animal, bisăptămînal. Administrarea heparinei a început concomitent cu injectarea celulelor tumorale (100 UI i.v.) și a continuat cu cîte 100 UI (i.m.) din două în două zile, timp de 10 zile.

În aceste condiții experimentale, pe șoareci de tulpină RAP, 83% din martori au făcut metastaze localizate în plămîni și limfoganglioni, animalele sucombînd cu tumori metastatice deja la 3 săptămîni după grefare (tabelele 8.I și 8.II; fig. 8.1).

La lotul al II-lea, tratat cu polidin, dezvoltarea metastazelor a fost mult încetinită, un singur animal sucombînd cu tumori în intervalul experimental. După 2 luni, la sacrificare, 76% șoareci aveau tumori metastatice, de volum mai mic decît la martori, localizate predominant în plămîni și într-o măsură mult mai mică în limfoganglioni (tabelele 8.I—8.II; fig. 8.1).

La lotul III, tratat numai cu heparină, 47% din animale au avut tumori metastatice, localizate predominant în plămîni (tabelele 8.I—8.II; fig. 8.1).

La lotul IV, tratat cu polidin și heparină, numai 28% din animale au avut tumori metastatice de volum mai mic, localizate practic numai în plămîni (tabelele 8.I—8.II; fig. 8.1).

Prin urmare, stimularea sistemului fagocitar mononuclear cu polidin a indus un efect antitumoral tradus prin: prelungirea perioadei de latență, restrîngerea localizării și reducerea volumului metastazelor. Asocierea unui tratament anticoagulant cu heparină la tratamentul cu polidin a indus o descreștere foarte semnificativă a incidenței metastatice de la 83% la martori, la 28%.

Se știe că în mecanismele diseminării metastatice, un rol important îi este atribuit procesului de microcoagulare în jurul celulelor tumorale, captate în diferite filtre, așa ca plămînii, oasele, parenchimele viscerele etc. (Wood și col., 1957; Wood, 1958; Sträuli, 1966). Studii experimentale de microcinematografie *in vivo* efectuate de Wood și col., 1957; Wood, 1958) au demonstrat existența unui mecanism de coagulare intravasculară în localizarea celulelor tumorale, deci în formarea metastazelor. Expe-

---

* Doza de Polidin a fost calculată pe kg greutate, plecînd de la doza utilizată în clinica umană.

TABELUL 8.I

Incidența și apariția în timp a metastazelor

Loturi de animale	Nr. animale (șoareci)	Apariția în timp a metastazelor (săptămîni)								Nr. animale		Tumori %	p (comparație între loturi)
		1	2	3	4	5	6	7	8	Fără tumori	Cu tumori		
LOT I MARTORI	100	—	—	—	1	3	10	16	51	17	83	83%	I față de II p > 0,05 I față de III p < 0,01 I față de IV p < 0,01
LOT II SRE (*) stimulat cu polidin	100	—	—	—	1	—	—	—	75	24	76	76%	II față de I p > 0,05 II față de III p < 0,01 II față de IV p < 0,01
LOT III Tratat cu heparină	100	—	1	12	7	7	4	6	10	53	47	47%	III față de I p < 0,01 III față de II p < 0,01 III față de IV p < 0,01
LOT IV SRE stimulat cu polidin + heparină	100	—	2	1	6	5	3	4	7	72	28	28%	IV față de I p < 0,01 IV față de II p < 0,01 IV față de III p < 0,01

(*) — SRE: sistem reticulo-endotelial

TABELUL 8.II

Localizarea metastazelor

Loturi de animale	Nr. animale (șoareci)	Nr. animale cu tumori secundare	Localizarea metastazelor							Total
			Plămîni	Limfoganglioni						
				Mediastinali	Cervicali	Axilari	Mezenterici	Pelvieni	Pararenali	
LOT I MARTOR	100	83	70	23	3	—	—	—	—	26
LOT II SRE stimulat cu polidin	100	76	74	1	4	—	2	1	—	8
LOT III Tratat cu heparină	100	47	33	10	—	4	—	—	—	14
LOT IV SRE stimulat cu polidin + heparină	100	28	27	—	1	1	1	—	1	4

Scanned with OKEN Scanner

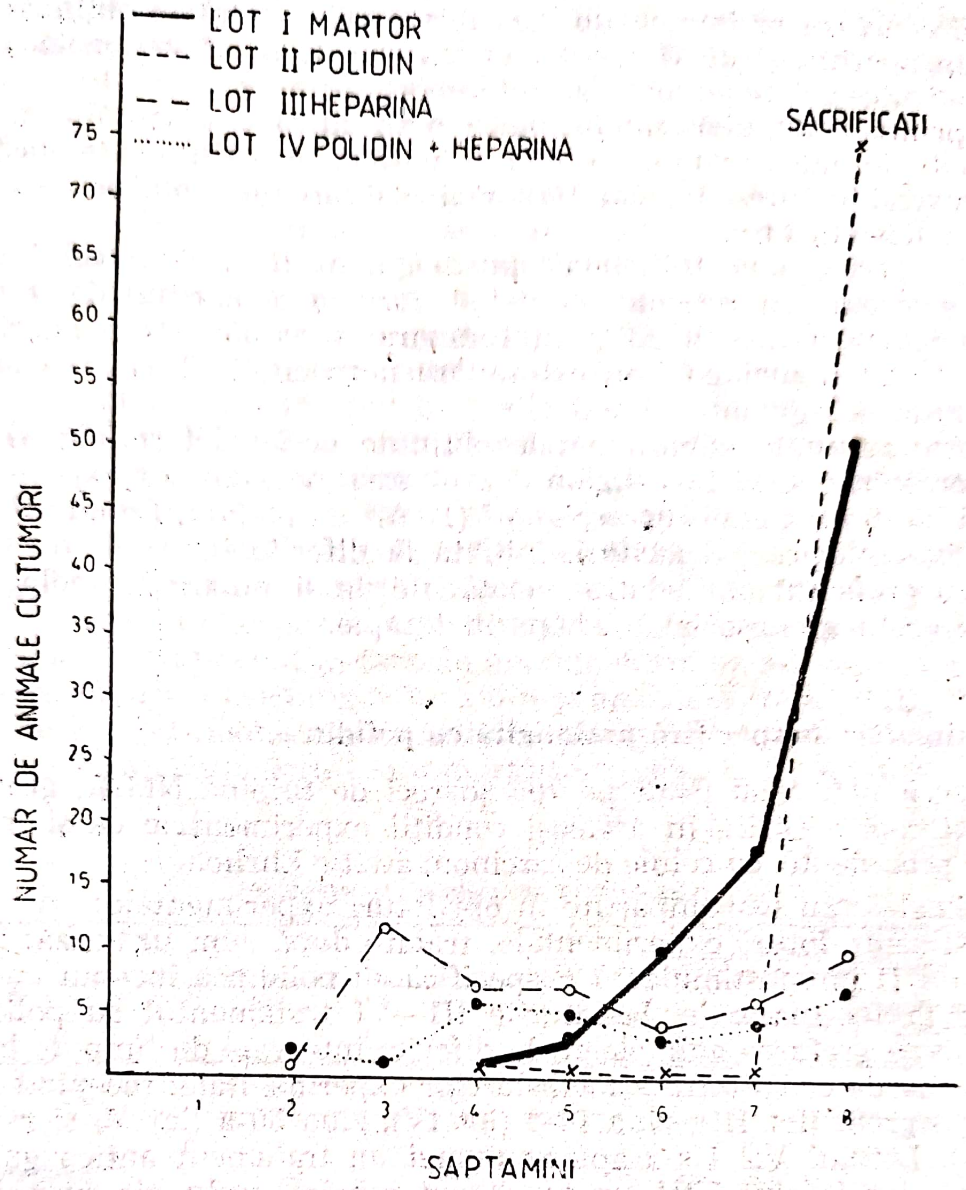


Fig. 8.1. — Timpul de apariție a metastazelor.

rienţe pe animale (Cliffton şi col., 1962; Agostino şi col., 1966; Ketcham şi col., 1971) arată că prin prevenirea coagulării intravasculare cu heparină se reduce şi se întîrzie formarea metastazelor.

În scopul de a obţine o intensificare a răspunsului de apărare a gazdei împotriva metastazelor, am combinat tratamentul anticoagulant cu heparină cu stimularea concomitentă a sistemului macrofagic cu polidin, prevenind astfel coagularea şi deci formarea trombului neoplazic şi în acelaşi timp obligînd celulele neoplazice să circule mai mult timp şi mai activ în reţeaua capilară şi în organe cu un sistem reticuloendotelial stimulat imunologic nespecific cu polidin. Realizînd aceste două scopuri, s-a obţinut o descreştere apreciabilă a metastazelor. Această descreştere a incidenţei metastatice poate fi legată de intensificarea eficienţei răspunsurilor imunologice, făcînd posibil un contact mai prelungit între celulele tumorale circulante şi factorii de recunoaştere imunologică.

Trei concluzii se impun din rezultatele experimentale obținute:

a) în apariția și dezvoltarea metastazelor starea funcțională a sistemului reticulo-endotelial joacă un rol important;

b) printr-o stimulare imunologică nespecifică a sistemului reticulo-endotelial, inițiată înaintea grefei tumorale, constituirea metastazelor este remarcabil întîrziată, dar fără nici o diferență semnificativă în incidența metastatică finală;

c) asocierea unui tratament anticoagulant (heparină) celui de stimulare a sistemului reticulo-endotelial duce la o marcată descreștere a incidenței metastatice la 28%, în comparație cu 83% la martori, 76% la lotul tratat numai cu imunostimulare nespecifică și 47% la lotul cu tratament anticoagulant.

Aceste rezultate experimentale obținute ne-au determinat să continuăm cercetările și să investigăm dezvoltarea metastazelor experimentale în condițiile unui *tratament prelungit* (1 an)* cu polidin, fie numai de stimulare imunologică nespecifică, inițiată la diferite intervale de timp în raport cu grefa tumorală intravenoasă, fie de stimulare imunologică nespecifică prelungită asociată cu heparinoterapie.

8.1.1.2.
Imunostimulare nespecifică prelungită cu polidin

Experiențele s-au făcut pe 705 șoareci de tulpină NMRI, grefați i.v. (vena laterală a cozii), în aceleași condiții experimentale ca și în experiențele precedente, cu celule de carcinom ascitic Ehrlich.

Animalele au fost împărțite în opt loturi experimentale: un lot martor (I) și șapte loturi experimentale, tratate după cum urmează: în timp ce la lotul II imunostimularea nespecifică cu polidin a început cu o lună înaintea grefei tumorale, la loturile III—VI tratamentul cu polidin s-a aplicat după grefarea animalelor, la diferite intervale de timp de la grefă, în perioada de constituire a metastazelor experimentale: începînd cu ziua a 7-a postgrefă (lot III), ziua 14-a (lot IV), ziua 30-a (lot V) și ziua 45-a (lot. VI). Lotului VII i s-a aplicat numai un tratament anticoagulant cu heparină, iar lotului VIII un tratament asociat prelungit cu polidin și heparină, administrarea polidinului începînd cu o lună înainte de grefare.

Polidinul s-a administrat în doză de 0,025 ml/șoarece s.c. timp de un an. Heparina s-a administrat, ca și în experimentul precedent, 100 UI i.v., imediat înaintea inoculării tumorale și apoi timp de 10 zile, la fiecare a 2-a zi, în aceeași doză, i.m., continuîndu-se timp de un an, bisăptămînal, cu 50 UI, i.m.

Animalele au fost urmărite timp de 12 luni; cele sucombate în primele trei zile datorită heparinei au fost eliminate din loturile experimentale, iar restul au suportat bine acest tratament *à long terme*.**

---

* Un an înseamnă pentru șoareci o perioadă de jumătate de viață, media vieții fiind de 2 ani.

** Efectul unui tratament prelungit (1 an) cu polidin a fost testat în prealabil asupra unui lot de 100 șoareci fără tumori, administrîndu-se aceeași doză de 0,025 ml/șoarece, bi-*săptămînal*, timp de un an. Animalele au suportat bine tratamentul, fără fenomene de intoleranță și complicații, avînd la sfîrșitul experienței aspectele unor animale sănătoase bine hrănite, cu blană albă, lucioasă și creștere în greutate.

Animalele au fost urmărite timp de 12 luni; toate au fost autopsiate și examinate macro- și microscopic. S-a urmărit incidența metastatică, rata de creștere, localizarea, extensiunea în viscerele animalelor și volumul metastazelor. Au fost obținute unele rezultate importante (tabelul 8.III; fig. 8.2).

Stimularea imunologică nespecifică inițiată cu o lună înainte de grefa tumorală (lot II) a determinat o scădere foarte semnificativă ($p<0,05$) a incidenței metastatice, de la 62% la martori, la 30% (tabelul 8.III; fig. 8.2), precum și o *restrîngere* evidentă a *extensiunii* metastazelor (tabel 8.III) asociată cu o rată de creștere mult diminuată (fig. 8.2). Aceeași scădere semnificativă ($p<0,05$) a incidenței metastatice se observă și la loturile la care imunoterapia a început la 7 zile (lot III — 29%) și respectiv la 14 zile (lot IV — 37%) de la inocularea i.v. a celulelor tumorale. La loturile V și VI, la care imunoterapia a fost aplicată tardiv, cînd metastazele erau bine dezvoltate, la 30 și 45 zile postgrefă, aceste modificări au fost nesemnificative statistic (47%; 49% — $p>0,05$) (tabelul 8.III; fig. 8.2).

Deosebiri apar între loturile tratate cu polidin și în ceea ce privește rata de creștere a tumorilor metastatice: la loturile II (pretratament cu polidin), III și IV (tratament în faza de micrometastaze), s-a constatat o inhibiție a dezvoltării metastazelor încă din prima lună (tabel 8.III; fig. 8.2). La loturile V și VI (metastaze constituite, avansate), rata de creștere a metastazelor a fost similară cu cea a martorilor (tabel 8.III; fig. 8.2).

TABELUL 8.III

Incidența și localizarea metastazelor

Loturi de animale	Nr. animale în lot	Șoareci cu tumori (%)	Localizarea metastazelor (%)		
			Plămîni	Limfoganglioni	Plămîni și limfoganglioni
LOT I — MARTOR	100	62	30	18	14
LOT II Polidin antegrefă	86	30	13	12	6
LOT III Polidin la 7 zile după grefă	95	29	13	11	6
LOT IV Polidin la 14 zile după grefă	93	37	11	13	13
LOT V Polidin la 30 zile după grefă	80	47	26	8	9
LOT VI Polidin la 45 zile după grefă	80	49	28	9	14
LOT VII — Heparină	84	39	20	12	7
LOT VIII Polidin antegrefă + heparină	87	15	13	1	1

Scanned with OKEN Scanner

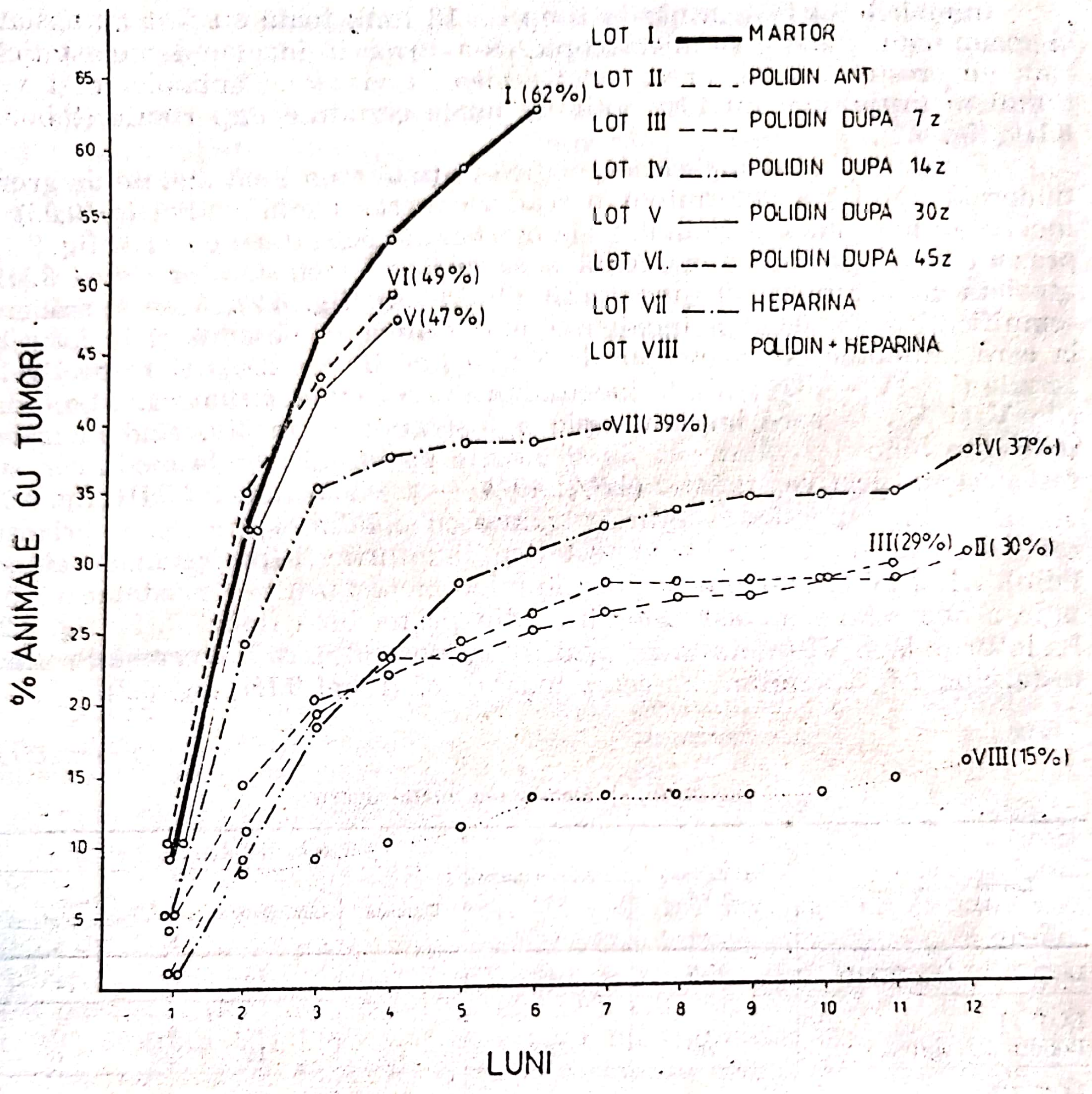


Fig. 8.2. — **Timpul de apariţie a metastazelor.**

La toate loturile metastazele au fost localizate în plămîni şi sistemul limfoganglionar (tabel 8.III). Însă, în timp ce la loturile II şi III localizarea tumorilor a fost mult mai restrînsă procentual decît la martori, la loturile IV, şi în special V şi VI, s-a observat, comparativ, o extensiune a localizărilor metastatice la valori mai apropiate de martori (tabel 8.III).

Diferenţele care apar între aceste cinci loturi de animale tratate cu polidin, în ceea ce priveşte parametrii urmăriţi (incidenţa, localizarea şi extensiunea metastazelor), demonstrează importanţa momentului începerii tratamentului de stimulare imunologică nespecifică şi totodată necesitatea aplicării lui în faza de constituire a micrometastazelor. Aceste fapte concordă cu datele din literatura modernă privind eficienţa imunomodulatorilor asupra cancerului rezidual minimal şi micrometastazelor (Southam, 1967; Baldwin şi Byers, 1979; Mathé, 1986).

Scanned with OKEN Scanner

Asocierea unui tratament prelungit de imunostimulare nespecifică cu heparinoterapie (lot VIII) a determinat atît o scădere marcată a incidenței metastatice la 15% (tabelul 8.III; fig. 8.2), cît și o reducere impresionantă a localizărilor metastatice limfoganglionare (tabel 8.III).

Prin urmare, rezultatele experimentale arată că sub influența polidinului s-a redus mult teritoriul limfoganglionar invadat metastatic, spre deosebire de martori, la care întregul sistem limfoganglionar a fost invadat.

8.1.2.

Studiu comparativ al efectului imunoprofilactic al polidinului cu cel al unor agenți bacterieni (BCG și Corynebacterium parvum) utilizați frecvent în imunoterapia cancerului

În continuare s-au făcut alte experiențe (Todoruțiu și col., 1981, 1982, 1985a, 1985b; Chiricuță și col., 1986) paralele, *in vivo* și *in vitro*, pentru a studia comparativ efectele imunoprofilactice ale unor imunomodulatori microbieni consacrați în imunoterapia cancerului, BCG și *C. parvum*, cu cel al polidinului, pentru: 1) a compara efectul lor asupra dezvoltării carcinomului ascitic Ehrlich la șoarece; 2) a determina dacă efectele lor antitumorale sînt dependente de doza de celule tumorale inoculate la animale și 3) a studia *in vitro* aspectele morfologice, citochimice (fosfataza acidă) și citofiziologice (fagocitoza) ale macrofagelor peritoneale activate *in vivo* de acești agenți bacterieni, cunoscut fiind faptul că activarea macrofagelor prin imunomodulatori duce la o intensificare a mecanismelor de apărare antitumorală (Baldwin și Byers, 1979; Mihich și Fefer, 1983).

Datele din literatură arată că animalele tratate cu imunomodulatori bacterieni, precum BCG sau *C. parvum*, au o activitate crescută a sistemului fagocitar mononuclear, ca și o rezistență mărită față de creșterea tumorală (Hibbs, 1975; James și col., 1977; Keller, 1977; Baldwin și Byers, 1979; Todoruțiu și col., 1981, 1982, 1985a, 1985b; Mihich și Fefer, 1983). În special *C. parvum*, imunostimulator puternic, determină o activare intensă a macrofagelor (James și col., 1977; Baldwin și Byers, 1979; Todoruțiu și col. 1981, 1982, 1985a, 1985b; Mihich și Fefer, 1983).

Conform datelor moderne ale imunologiei, macrofagele activate au un rol important în răspunsul imun antitumoral (James și col., 1977; Todoruțiu-Papilian, 1984).

Spre deosebire de macrofagele normale, macrofagele activate au proprietăți particulare morfologice, metabolice și funcționale: mobilitate și aderență crescută pe suprafețele de sticlă, vacuole citoplasmatice, intensificarea fagocitozei, creșterea conținutului de enzime lizozomale și a citotoxicității față de celulele tumorale și bacterii (Baldwin și Byers, 1979).

În lumina acestor date au fost studiate comparativ modificările macrofagelor peritoneale de șoarece activate cu cîte unul din cei trei imunomodulatori, polidin, BCG și *C. parvum*. Macrofagele fiind recunoscute ca un tip celular fagocitar major, foarte bogat în enzime lizozomale, au fost studiați următorii parametri privind activarea macrofagică: proprietățile morfologice, modificările histochimice ale fosfatazei acide, marker al conținutului enzimatic lizozomal și fagocitoza.

Experiențele s-au efectuat pe 800 de șoareci Swiss, divizați în două grupe egale — A, B — grefate i.p. cu doze diferite de celule de carcinom ascitic Ehrlich ($5 \cdot 10^6$ și respectiv $5 \cdot 10^5$ celule per animal). Ambele grupe au fost subdivizate în cîte patru loturi, unul martor și trei loturi tratate sistemic, anterior grefei, cu unul din următorii imunostimulatori: *C. parvum* (o doză unică de 400 μg per animal, i.p., cu două zile înaintea inoculării tumorale i.p.); *BCG* (o doză unică de 1 mg/animal, i.p., cu șapte zile înaintea grefei tumorale); *polidin* (4 doze a 0,025 ml administrate timp de 2 săptămîni anterior grefei, bisăptămînal, prima doză i.p., următoarele două s.c. iar ultima i.p. cu 24 de ore înaintea grefei).

Toți trei imunostimulatorii au indus o activare marcată a macrofagelor peritoneale — mai puternică la *C. parvum* — tradusă prin: *1*) modificări morfologice (mărirea volumului, cu forme bi- și tripolare, citoplasmă vacuolară); 2) modificări citochimice (creșterea activității fosfatazei acide) și 3) modificări funcționale (intensificarea proprietăților fagocitare) (fig. 8.3 — 8.5).

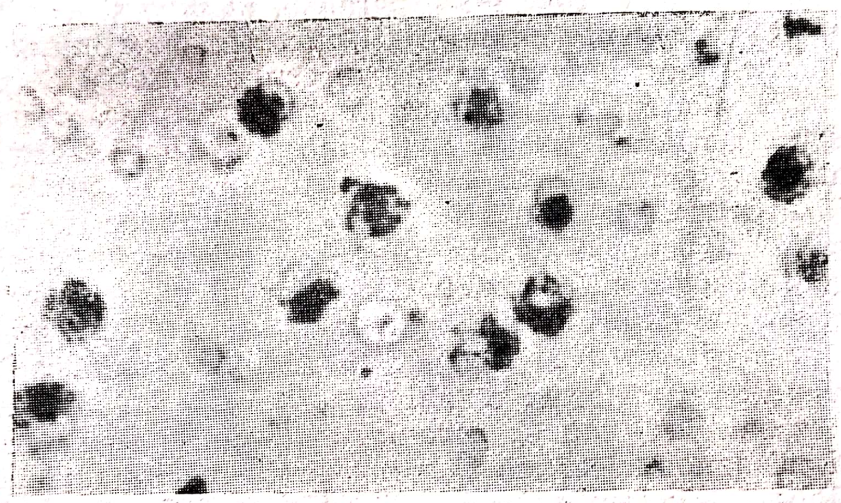


Fig. 8.3. — Activitatea fosfatazei acide în macrofagele peritoneale stimulate cu ser fiziologic (24 ore *in vitro*) (Gomori, 400×).

Fig. 8.4. — Activitatea fosfatazei acide în macrofagele peritoneale activate cu polidin (24 ore *in vitro*) (Gomori, 400×).

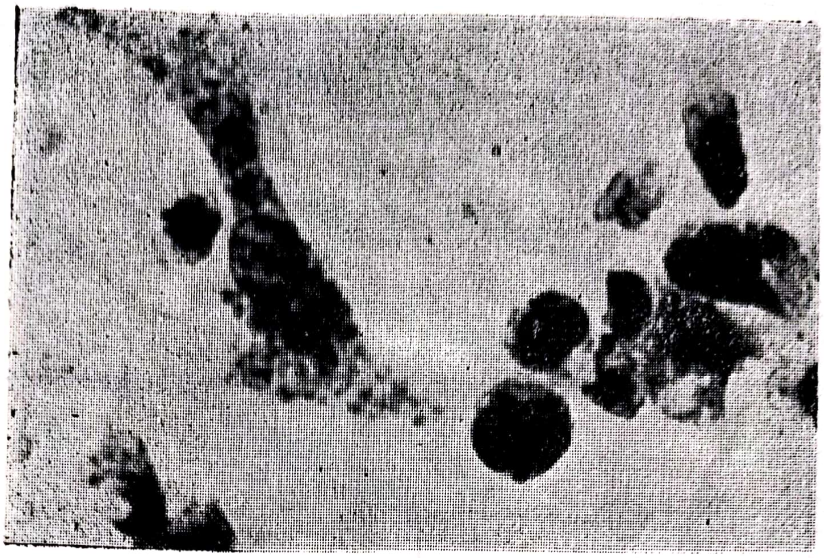


Fig. 8.5. — Activitatea fosfatazei acide în macrofagele peritoneale activate cu *Corynebacterium parvum* (24 ore *in vitro*) (Gomori, 400×).

Aceste rezultate se corelează evident cu acțiunea antitumorală a celor trei agenți bacterieni *in vivo*. Toți imunomodulatorii, administrați i.p. șoarecilor, înaintea grefei tumorale de carcinom ascitic Ehrlich, au avut un efect protector antitumoral, comparativ cu martorii, tradus printr-o întîrziere a creșterii tumorale și o prelungire a timpului mediu de supraviețuire (fig. 8.6, 8.7, 8.8) (tabelul 8.IV). Rezultatele au fost dependente de doza de celule tumorale grefate, fiind mai evidente la doza mai mică de celule (tabelul 8.IV). Inhibarea ritmului de creștere a tumorilor, chiar curabilitate în 3 cazuri, ca și activarea macrofagelor pertoneale, au

TABELUL 8.IV

Supraviețuirea în raport cu doza de celule tumorale și felul imunoprofilaxiei

Tipul de pretratament	Doza de celule tumorale inoculate	Animale cu tumori în lot	Mortalitatea	Timp mediu de supraviețuire (zile±ESM*)
MARTORI	$5 \cdot 10^6$ $5 \cdot 10^5$	42/42 43/43	42/42 43/43	21,8±1,77 23,7±1,71
POLIDIN	$5 \cdot 10^6$ $5 \cdot 10^5$	40/40 40/40	40/40 40/40	26,5±1,69 34,2±9,60
BCG	$5 \cdot 10^6$ $5 \cdot 10^5$	35/35 35/35	35/35 35/35	27,6±0,90 30,6±4,74
Corynebacterium parvum	$5 \cdot 10^6$ $5 \cdot 10^5$	36/36 33/36	36/36 33/36	40,3±11,28 84,9±23,23

* ESM: eroarea standard a mediei

fost mai marcate în cazul pretratamentului cu *C. parvum*, dar fiind semnificative statistic numai la doza mică de celule tumorale ($p < 0,01$). Polidinul și BCG au avut un efect pozitiv asemănător, dar mai moderat. Aceste rezultate, dependente de doza de celule tumorale, la toți trei imu-

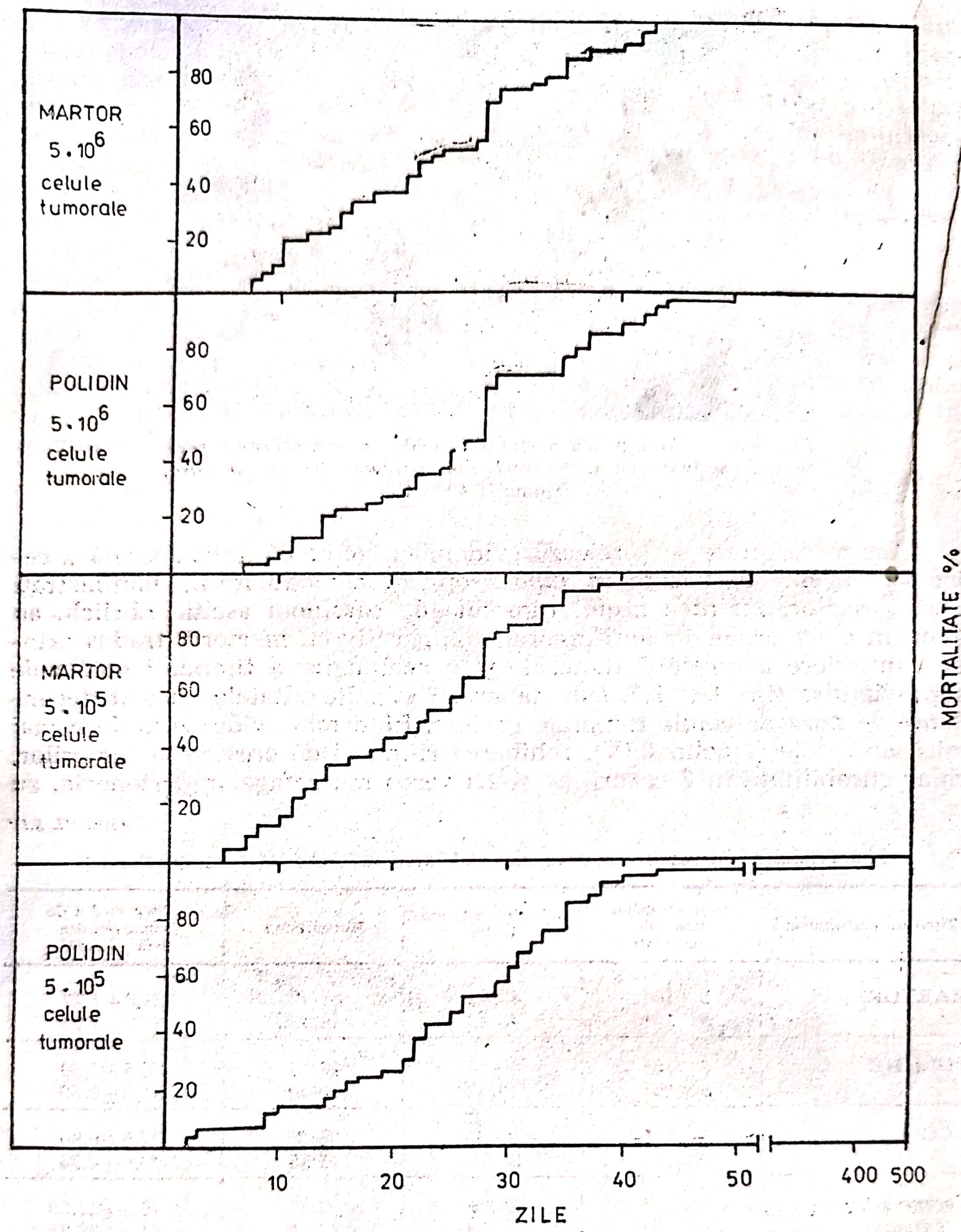


Fig. 8.6. — Efectul polidinului asupra ratei de creștere și mortalității șoarecilor Swiss grefați cu $5 \cdot 10^6$ și $5 \cdot 10^5$ celule tumorale ascitice Ehrlich.

nostimulatorii, corespund opiniilor curente în ceea ce privește imunoterapia nespecifică a cancerului, potrivit cărora, așa cum subliniază Baldwin și Byers (1979), mecanismele imune pot fi eficace numai asupra tumorilor de volum mic.

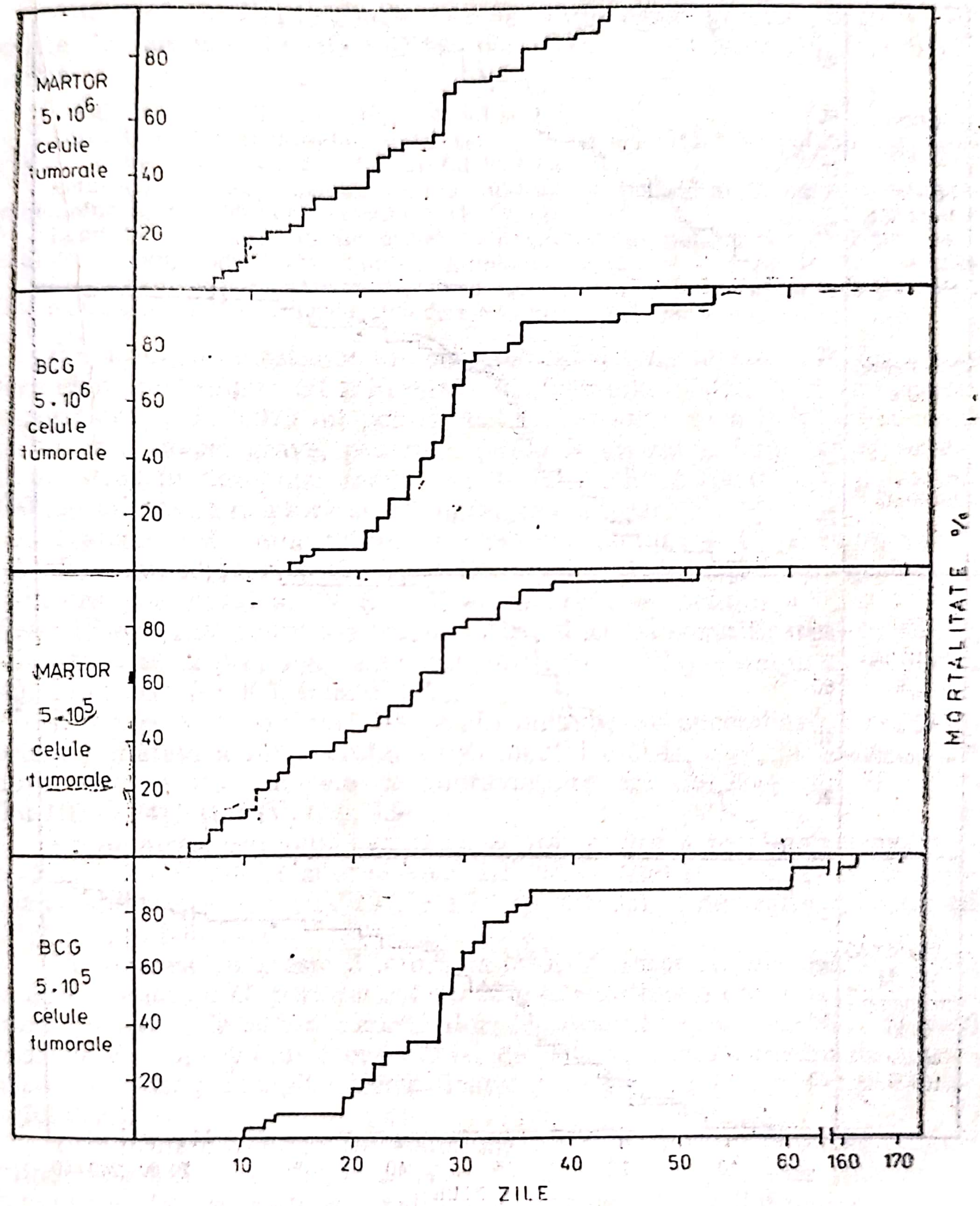


Fig. 8.7. — Efectul BCG asupra ratei de creştere şi mortalităţii şoarecilor Swiss grefaţi cu $5 \cdot 10^6$ şi $5 \cdot 10^5$ celule tumorale ascitice Ehrlich.

Scanned with OKEN Scanner

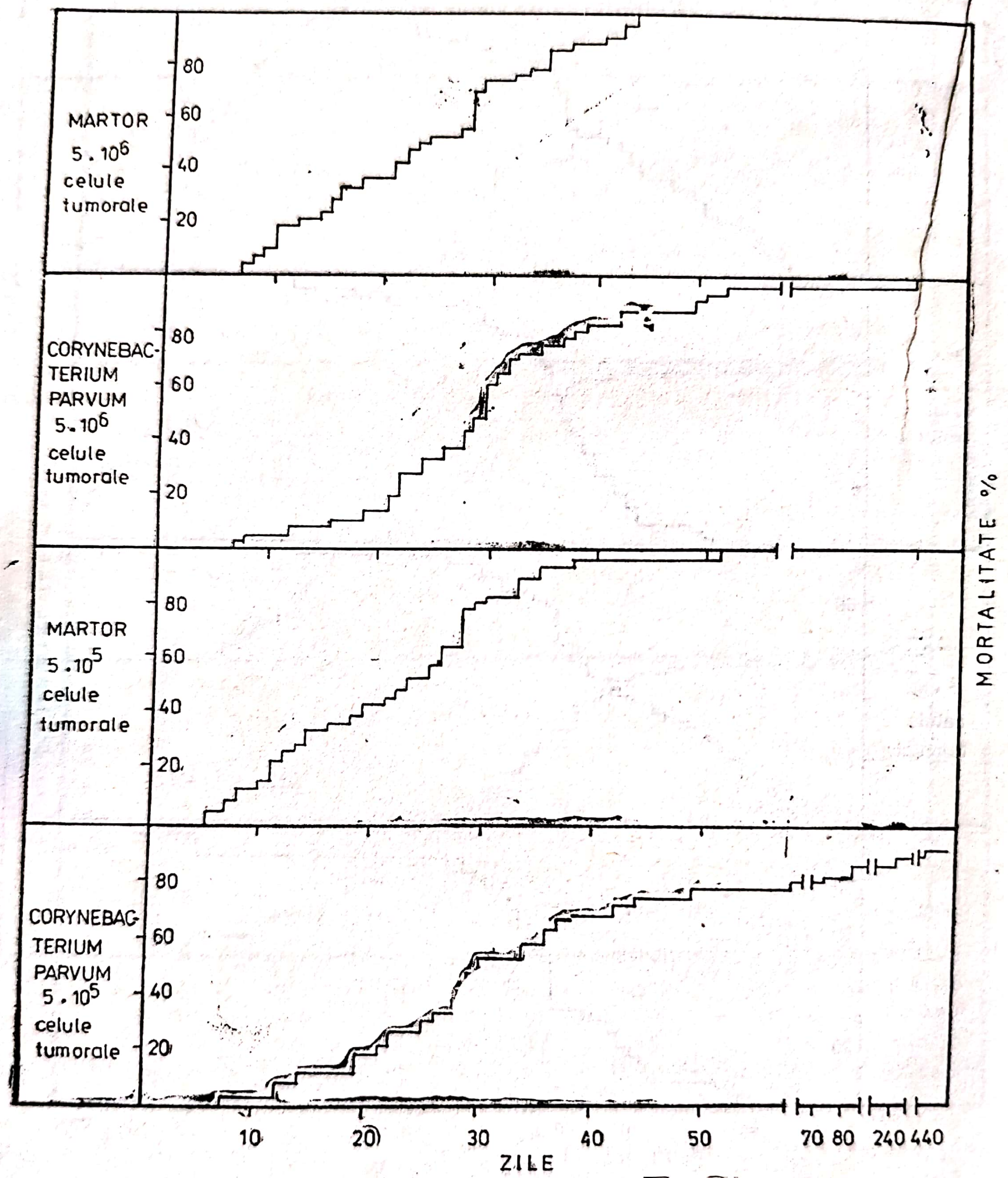


Fig. 8.8. — Efectul lui *Corynebacterium parvum* asupra ratei de creştere şi mortalităţii şoarecilor Swiss grefaţi cu 5 · 10⁶ şi 5 · 10⁵ celule tumorale ascitice Ehrlich.

8.1.3. Efectele unui tratament combinat al polidinului, imunostimulator moderat, cu un imunostimulator potent, Corynebacterium parvum

În cîteva experiențe pe 500 de șoareci Swiss, a fost studiat efectul unui tratament imunostimulator combinat cu polidin (imunostimulator moderat) și *C. parvum* (imunostimulator puternic), asupra dezvoltării carcinomului ascitic Ehrlich.

Animalele au fost împărțite în cinci loturi egale, grefate i.p. cu $5 \cdot 10^5$ celule de carcinom ascitic Ehrlich per șoarece, și tratate după cum urmează:

Lotul I — a servit ca martor, nefiind tratat.

Lotul II — tratat anterior grefei tumorale cu o mixtură de polidin și *C. parvum*, în zilele —12, —8, —5, —1 și grefat în ziua 0.

Lotul III — tratat postgrefă cu o mixtură de polidin și C. parvum, bisăptămînal, pînă la încheierea experiențelor (100 zile).

Lotul IV — tratat anterior grefei cu o mixtură de polidin și C. parvum, ca și lotul II, iar după grefă bisăptămînal numai cu polidin *à long terme* (100 de zile).

Lotul V — tratat anterior grefei cu mixtură ca și lotul II, iar după grefă, o dată pe săptămînă, *à long terme* (100 de zile) numai cu *C. parvum*.

Polidinul, imunostimulator bine tolerat *à long terme*, fără fenomene secundare, atît singur, cît și în mixtură, a fost administrat în doza stabilită experimental, de 0,025 ml per animal. *C. parvum*, care induce fenomene secundare, uneori grave, pentru a putea fi tolerat *à long terme*, a fost administrat în doze mai reduse decît cele uzuale (400 µg) și anume 100 µg/animal în mixtură și 200 µg/animal singur.

Tratamentul imunostimulator combinat, polidin + *C. parvum*, a avut un efect antitumoral remarcabil la loturile II (mixtură antegrefă), III (mixtură postgrefă) și IV (mixtură antegrefă + polidin *à long terme*). Acest efect antitumoral s-a tradus prin reducerea semnificativă ($p < 0,01$) a mortalității și prelungirea semnificativă ($p < 0,01$) a timpului mediu de supraviețuire (fig. 8,9; tabelul 8.V).

În timp ce la martori 100% din animale au sucombat cu ascită în prima jumătate a intervalului experimental (50 de zile), la aceste loturi după 100 de zile indicele de supraviețuire era de 29% (lot II), 27% (lot III) și 24% (lot IV) (fig. 8.9).

Prelungirea timpului mediu de supraviețuire a fost înalt semnificativă la lotul II (103,4 zile) și lotul III (98,44 zile) ($p < 0,01$) și semnificativă statistic la lotul IV (80,13 zile) ($p < 0,05$), comparativ cu martorii (31,7 zile) (tabelul 8.V).

În contrast cu aceste 3 loturi, la lotul V tratat cu mixtură antegrefă și apoi numai cu *C. parvum à long terme*, rezultatele obținute nu au fost mult deosebite de cele ale martorilor; la sfîrșitul experienței (100 de zile) indicele de supraviețuire era numai de 6%, iar timpul mediu de supraviețuire a fost prelungit nesemnificativ ($p > 0,05$) la 37,4 zile (fig. 8.9; tabelul 8.V.).

Prin urmare tratamentul combinat al polidinului — imunostimulator blînd, moderat — cu un imunostimulator puternic, cum este *C. parvum*, a avut un efect semnificativ antitumoral atunci cînd a fost aplicat imunoprofilactic (antegrefă), sau imunoterapeutic (postgrefă), sau chiar atunci cînd imunoprofilaxia cu mixtură (polidin + *C. parvum*) a fost urmată

TABELUL 8.V

Timpul mediu de supraviețuire

Lot	Tratament	Timp mediu de supraviețuire	„p"
I	MARTOR — netratat	31,7±3,2	—
II	Polidin + *C. parvum* în mixtură de 4× antegrefă	103,4±16,9	p < 0,01
III	Polidin + *C. parvum* *à long terme* postgrefă	98,44±22,3	p < 0,01
IV	Polidin + *C. parvum* în mixtură de 4× antegrefă + polidin *à long terme* postgrefă	80,13±9,9	p < 0,05
V	Polidin + *C. parvum* în mixtură de 4 × antegrefă + *C. parvum à long terme* postgrefă	37,4±11,6	p > 0,05

postgrefă de un tratament imunostimulator numai cu polidin (imunostimulator blînd). Însă atunci cînd imunoprofilaxia cu mixtură a fost urmată după grefă de un tratament imunostimulator prelungit, numai cu *C. parvum* (imunostimulator puternic), efectele antitumorale au fost practic nule.

Aceste observații concordă cu cele preconizate de Mathé încă în 1976 (Mathé, 1986), și anume, curba doză-răspuns a modificărilor răspunsului biologic nu este lineară, o doză prea mare putînd avea efecte foarte diferite de cele ale unei doze optimale. S-ar putea ca *C. parvum*, activator puternic al macrofagelor, să inducă ca și BCG, la anumite scheme de doză, efecte imunosupresoare, prin stimularea, în special, a celulelor supresoare de tip macrofagic.

8.1.4.
Cercetări *in vitro* privind efectul polidinului asupra macrofagelor peritoneale și limfocitelor limfoganglionare

8.1.4.1.
Influența polidinului asupra macrofagelor

Influența polidinului asupra macrofagelor a fost descrisă în capitolul precedent (vezi Studiul comparativ al efectului imunoprofilactic al polidinului cu cel al BCG și *C. parvum*).

8.1.4.2.
Efectul polidinului asupra limfocitelor limfoganglionare

Un loc important în cercetările noastre experimentale l-au ocupat studiile privind competența imunologică a limfoganglionilor regionali axilari la bolnave cu cancer mamar.

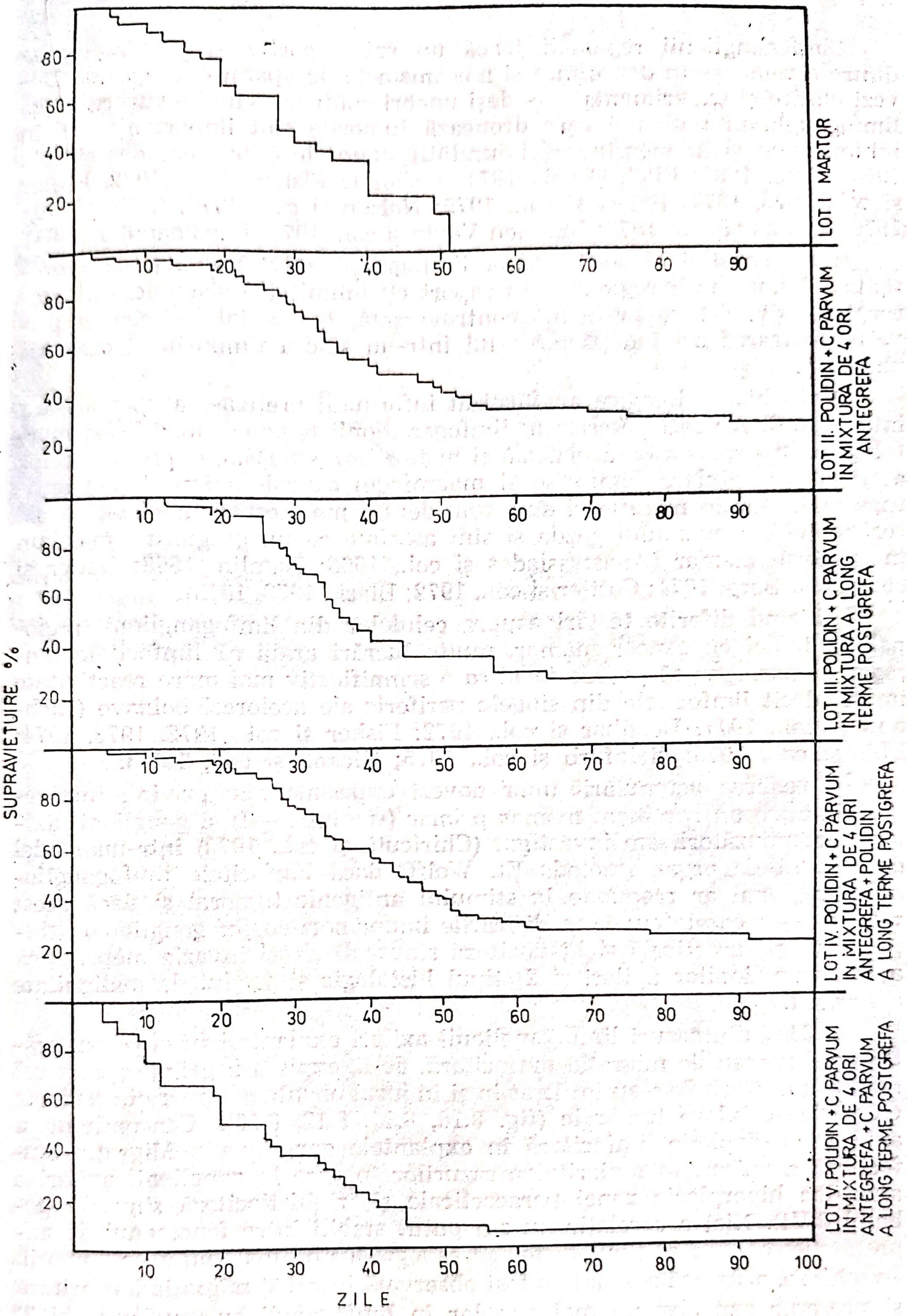


Fig. 8.9. — Efectul tratamentului imunostimulator combinat (polidin + *Corynebacterium parvum*) asupra ratei de creştere şi mortalităţii şoarecilor Swiss grefaţi cu $5 \cdot 10^6$ celule tumorale ascitice Ehrlich.

Scanned with OKEN Scanner

Limfoganglionii regionali joacă un rol important în interacțiunea dintre o tumoare în dezvoltare și mecanismele de apărare ale gazdei. Dovezi clinice și experimentale — deși uneori controversate — sugerează că limfoganglionii regionali care drenează tumorile sînt importanți atît în inițierea, cît și în menținerea imunității tumorale (Anastassiades și col., 1966; Crile, 1969; Pilch și col., 1971; Fisher și Fisher, 1971, 1972, Fisher și col., 1973, 1974; Barna și col., 1975; Nelson și col., 1976; Stein și col., 1976; Hickok și col., 1977; Van den Velde și col., 1978; Papaioannou, 1984).

Rolul esențial și semnificația limfoganglionului regional ca reprezentat al imunității regionale, în raport cu imunitatea sistemică, în cancerul de sîn, este o problemă controversată, în special în ceea ce privește păstrarea ori îndepărtarea lui într-un stadiu timpuriu al creșterii tumorale.

Studii histopatologice au furnizat informații prețioase asupra acestor interacțiuni. Au fost descrise în limfoganglionii regionali modificări morfologice, hiperplazia paracorticală și histiocitoza sinusală, expresie a celor două tipuri celulare (limfocite și macrofage) cu rol în imunitatea antitumorală. Aceste modificări sînt considerate manifestări morfologice ale rezistenței organismului gazdă și sînt asociate cu un prognostic mai bun în cancerul mamar (Anastassiades și col., 1966; Hamlin, 1968; Cutler și col., 1969; Berg, 1971; Cottier și col., 1972; Black, 1973, 1975).

Utilizînd diferite testări asupra celulelor din limfoganglionii regionali la femei cu cancer mamar, multe lucrări arată că limfocitele limfoganglionare par să posede *in vitro* o semnificativ mai mare reactivitate imună decît limfocitele din sîngele periferic ale acelorași bolnave (Richters și col., 1971. Deodhar și col., 1972; Fisher și col., 1972, 1973, 1974; Ellis și col., 1975; Goldfarb și col., 1975; Hickok și col., 1977).

În vederea acumulării unor dovezi experimentale privind interrelațiile dintre un carcinom mamar primar (stadiul I—II) și ganglionii axilari corespunzători, am investigat (Chiricuță și col., 1978) într-un model de cultură de organ (metoda Et. Wolff) dacă limfocitele limfoganglionului regional ar răspunde la stimulul antigenic tumoral și dacă acest răspuns s-ar corela cu: 1) modificările imunomorfologice ganglionare (hiperplazie paracorticală și histiocitoză sinusală) și/ori invazia metastatică a limfoganglionilor axilari și 2) tipul histologic și gradul de malignitate a tumorii.

În 34% din cazuri limfoganglionii axilari explantați *in vitro* au arătat un fenomen de migrație limfocitară, de la explantul ganglionar la cel tumoral; limfocitele s-au infiltrat în și în jurul nodulilor tumorali, cu efecte citotoxice celulare tumorale (fig. 8.10, 8.11, 8.12, 8.13). Concomitent a avut loc o depleție limfocitară în explantele ganglionare. Migrația limfocitară a apărut în majoritatea cazurilor în care la ganglionii axilari a avut loc hiperplazia zonei paracorticale și/ori histiocitoză sinusală (tabelul 8.VI). Nici o corelație nu s-a putut stabili între fenomenul de migrație limfocitară și tipul histologc sau gradul de malignitate a tumorii. În schimb, o strînsă corelație a fost observată între: 1) migrația limfocitară și prezența sau absența metastazelor în limfoganglionul explantat și 2) extensiunea metastatică ganglionară *in vivo*. Migrația limfocitară a fost constatată *in vitro* numai la ganglionii explantați nemetastatici sau nu-

Fig. 8.10. — Secțiune histologică a ariei de afrontare a explantului tumoral și limfoganglionar cu migrație limfocitară în explantul tumoral (24 de ore de cultivare) (H.E. 70×).

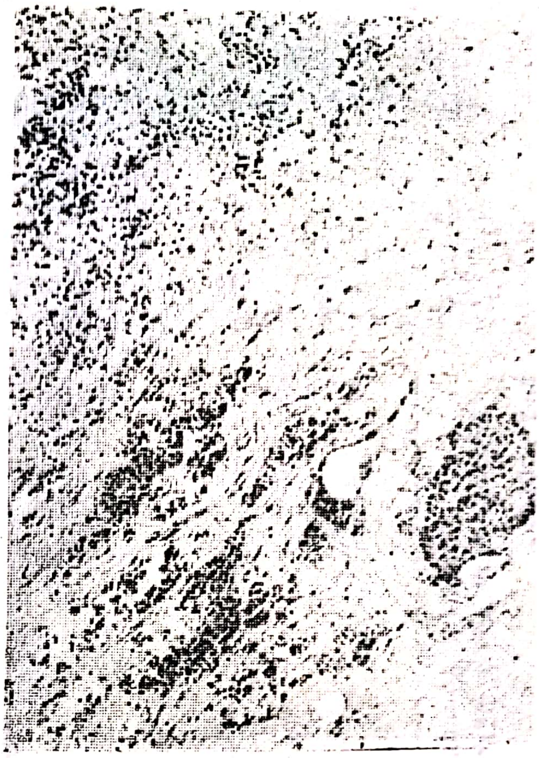


Fig. 8.11. — Explant tumoral cu puternică migrație și infiltrație limfocitară în și în jurul nodulilor tumorali, asociate cu efecte citotoxice celulare tumorale (stînga). Nodul tumoral neafectat (dreapta) (24 de ore de cultivare) (H.E. 70×).

Fig. 8.12. — Explant tumoral cu puternică migrație și infiltrație limfocitară în și în jurul nodulilor tumorali, asociate cu efecte citotoxice celulare tumorale (48 de ore de cultivare) (H.E. 70×).

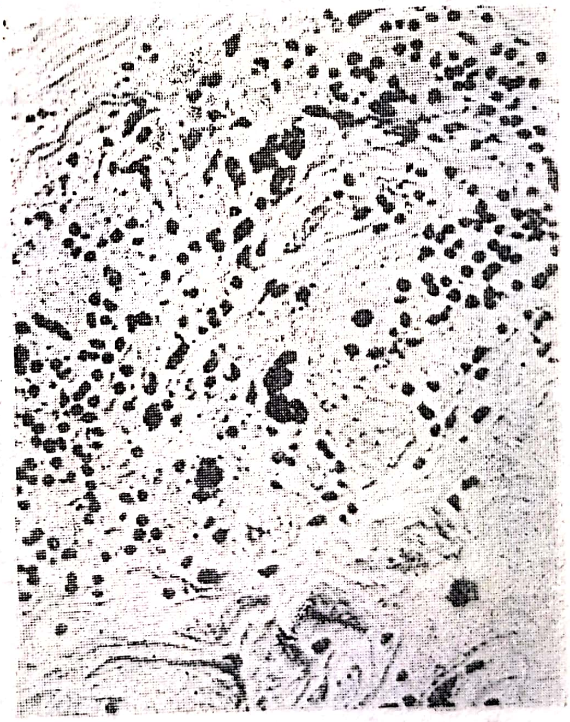


Fig. 8.13. — Mărire mai mare a ariei ilustrată în fig. 8.12. (H.E. 140×).

TABELUL 8.VI

Corelația migrației limfocitare (ML) cu modificările reactive ale ganglionilor limfatici (HS*/, HPC/) și infiltrația limfocitară (IL) în tumorile mamare**

Modificări reactive ale limfoganglionilor și infiltrația limfoidă în tumori *in vivo*			Migrația limfocitară *in vitro*	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
Histiocitoză sinusală	22/67	33,0	17/22	77,0
Hiperplazia zonei paracorticale	16/67	24,0	13/16	80,0
Infiltrația limfoidă în tumoarea mamară	9/67	13,0	7/9	77,0

* HS = histiocitoză sinusală
** HPC = hiperplazia zonei paracorticale

TABELUL 8.VII

Corelația dintre reactivitatea *in vitro* (ML*) a limfoganglionilor neinvadați și invadați și numărul ganglionilor axilari invadați *in vivo*

Limfoganglioni neinvadați explantați

Limfoganglioni	Nr. total limfoggl. neinvadați *in vitro*	Nr. limfoganglionilor invadați *in vivo* 0	1	2	3	4	6	9	12	26	Total
ML pozitivă	49	25	3	1	4	2	1	2	1	—	39
ML negativă	49	3	3	—	—	2	—	1	—	1	10

Limfoganglioni invadați explantați

Limfoganglioni	Nr. total limfoggl. invadați *in vitro*	Nr. limfoganglionilor invadați *in vivo* 0	1	2	3	4	5	6	9	11	12	14	15	38	Total
ML pozitivă	39	—	3	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	4
ML negativă	39	—	3	3	1	5	1	3	9	4	1	1	1	3	35

* ML = migrație limfocitară

mai la cazurile cu limfoganglioni neinvadați ori numai cu un număr mic (1—3) de ganglioni metastatici (tabelul 8.VII) *in vivo*.

În continuarea acestor cercetări privind reactivitatea limfocitară a limfoganglionului regional la bolnave cu carcinoame mamare (stadiu I—II), utilizînd același sistem de cultură de organ, s-au investigat aspectele acestei migrații limfocitare sub influența imunostimulării cu polidin, inoculat bolnavelor preoperator (Chiricuță și col., 1986; Todoruțiu-Papilian și col., 1986).

Explantele tumorale și ganglionare, afrontate în cultură de organ, au fost recoltate aseptic intraoperator de la 30 de bolnave, care au fost tratate preoperator (zilele —7, —6, —5) cu polidin, injectat s.c., într-o doză de o fiolă zilnic, pe fața internă a brațului homolateral.

Atunci cînd explantele de carcinom mamar și limfoganglioni axilari afrontate în cultură de organ proveneau de la bolnave tratate înaintea intervenției chirurgicale cu polidin, migrația și infiltrația limfocitară au apărut în 92% din cazurile studiate și în 60% din ele aceste fenomene au fost intense sau foarte intense (fig. 8.14, 8.17).

Migrația limfocitară a fost prezentă în toate cazurile care au prezentat modificări morfologice reactive în limfoganglionii regionali (hiperplazie paracorticală și histiocitoză sinusală (tabelul 8. VIII).

Spre deosebire de rezultatele obținute la bolnave fără tratament preoperator, la bolnavele tratate înaintea intervenției chirurgicale cu polidin nu s-a observat nici o corelație dependentă între migrația și infiltrația limfocitară și: 1) prezența sau absența micrometastazelor în limfoganglionii explantați și 2) extensiunea invaziei metastatice ganglionare axilare *in vivo* (tabelul 8. IX), fenomenele limfocitare apărînd și în aceste cazuri.

Dar, ca și în primul studiu (Chiricuță și col., 1978), nici o corelație nu a putut fi stabilită între migrația și infiltrația limfocitară și tipul histologic ori gradul de malignitate a carcinoamelor mamare.

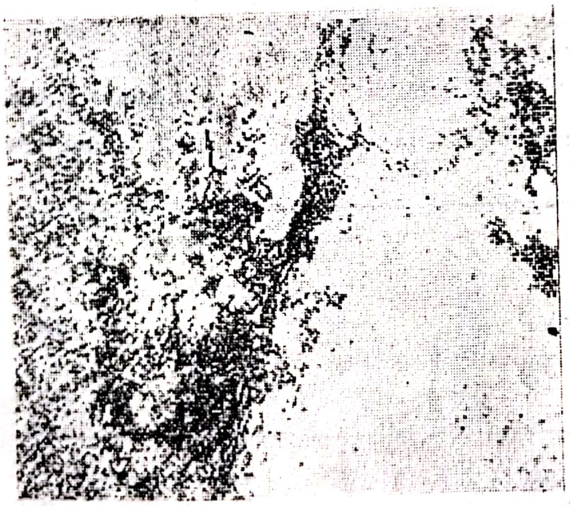


Fig. 8.14. — Secțiune histologică a ariei de afrontare a explantului tumoral și limfoganglionar, cu migrație limfocitară în primul (24 de ore de cultivare) (H.E. 70×).

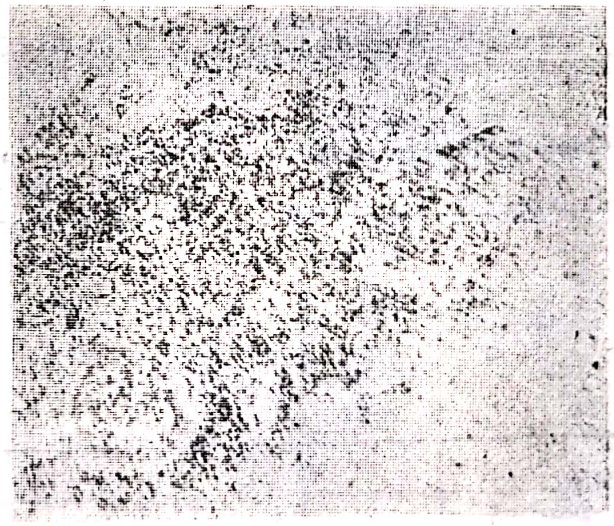


Fig. 8.15. — Explant tumoral cu masivă migrație și infiltrație limfocitară în și în jurul nodulilor tumorali, asociate cu efecte citotoxice celulare tumorale (72 de ore de cultivare) (H.E. 70×).

Scanned with OKEN Scanner

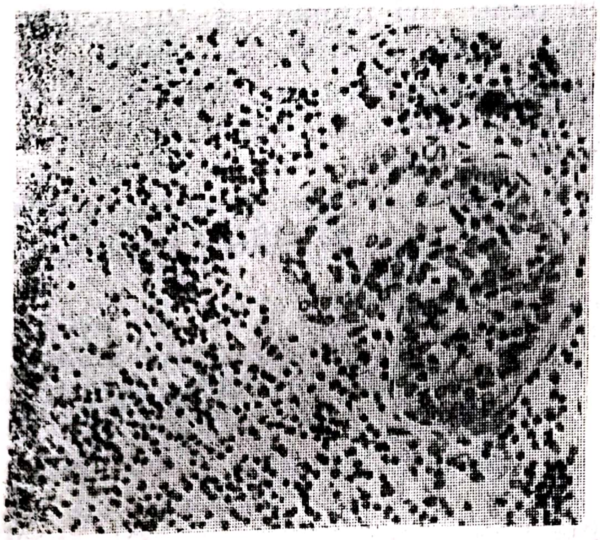


Fig. 8.16. — Mărire mai mare a ariei drepte ilustrată în fig. 15 (72 de ore de cultivare) (H.E. 140×).

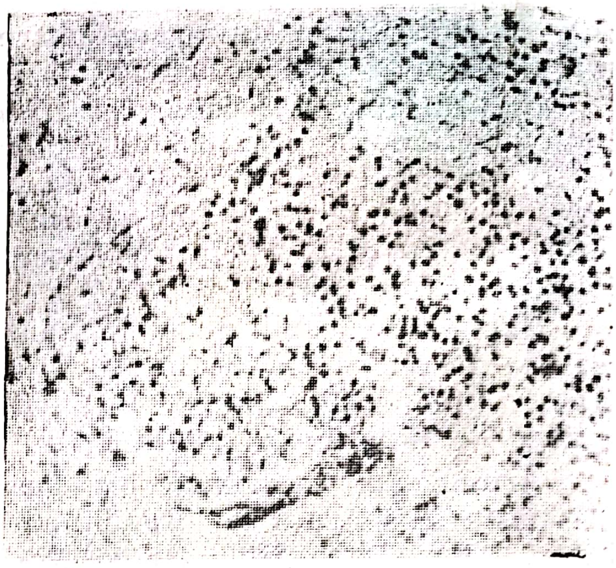


Fig. 8.17. — Mărire mai mare a ariei stîngi ilustrată în fig. 15 (72 de ore de cultivare) (H.E. 140×).

TABELUL 8.VIII

Corelația migrației limfocitare (ML), cu modificările reactive ale ganglionilor limfatici (HS*/, HPC/) și infiltrația limfoidă (IL) în tumorile de sîn**

Modificări reactive ale limfoganglionilor și infiltrația limfoidă *in vivo*			Migrația limfocitară *in vitro*	
	Nr. cazuri	%	Nr. cazuri	%
Histiocitoză sinusală	13/30	43,0	13/13	100,0
Hiperplazia zonei paracorticale	9/30	30,0	9/9	100,0
Infiltrația limfoidă în tumoarea mamară	6/30	20,0	6/6	100,0

* HS = Histiocitoză sinusală
** HPC = Hiperplazia zonei paracorticale

TABELUL 8.IX

Corelația dintre reactivitatea *in vitro* (ML*) a limfoganglionilor neinvadați și invadați și număru ganglionilor axilari invadați *in vivo*

Limfoganglioni	Limfaganglioni neinvadați explantați					Total	Limfoganglioni invadați explantați					Total
	Nr. total limfo-ggl neinvadați *in vitro*	Nr. limfoganglionilor invadați *in vivo*					Nr. total limfo-ggl. invadați *in vitro*	Nr. limfoganglionilor invadați *in vivo*				
		0	1–3	4–6	6			0	1–3	4–6	6	
ML pozitivă	21	14	4	2	—	20	9	—	4	3	1	8
ML negativă	1	1	—	—	—	1	—	1	—	—	—	1

* ML — migrație limfocitară

Toate aceste rezultate arată că tratamentul local imunostimulator cu polidin, la femei purtătoare de carcinoame mamare (stadiul I—II), anterior intervenției chirurgicale, a indus un puternic răspuns imun limfoganglionar față de antigenele tumorale, exprimat printr-o puternică migrație și infiltrație limfocitară în explantele tumorale, urmate de efecte citotoxice.

8.2. Imunoterapia activă nespecifică cu polidin în cancerul mamar uman

8.2.1. Efectul imunoterapiei sistemice cu polidin asupra supraviețuirii bolnavelor și recurenței bolii

Polidinul a fost introdus sistematic în imunoterapia cancerului mamar uman, în Institutul Oncologic Cluj-Napoca, încă din anul 1973. Administrarea preparatului s-a făcut la bolnavele operabile, în stadiile I—III, după rezecția chirurgicală a tumorii, *à long terme,* timp de 1—3 ani. Imunoterapia cu polidin a fost aplicată cu două scopuri principale:

a) distrugerea micrometastazelor (boală reziduală minimă) prin stimularea nespecifică a capacității imune de apărare a organismului;

b) profilaxia metastazării consecutive citemiei canceroase postoperatorii.

Pentru aprecierea eficienței imunoterapiei au fost urmărite 204 de bolnave operate pentru tumori mamare maligne în stadiile I—III în cursul aceluiași an: 104 tratate cu polidin și 100 martore (tabelul 8.X).

TABELUL 8.X

Repartizarea pe stadii clinice și vîrstă a loturilor de bolnave studiate. Lotul B = lotul martor care a urmat tratamentul clinic (operație + roengenterapie) ; Lotul A = căruia i s-a asociat tratamentul imunostimulator cu polidin

	Lotul A		Lotul B	
	Nr. cazuri	Proporție	Nr. cazuri	Proporție
STADIUL				
I	8	7,6%	9	9,0%
II	50	48,5%	56	56,0%
III	46	43,9%	35	35,0%
VÎRSTA				
Sub 49 de ani	43	41,0%	43	43,0%
Peste 50 de ani	61	59,0%	57	57,0%

Imunoterapia a fost instituită la 2 săptămîni după excizia chirurgicală a tumorii; au fost administrate i.m. două fiole de polidin săptămînal, pe o perioadă lungă de timp (3 ani). Cele două loturi de bolnave au urmat același tratament chirurgical și radiologic. S-a ținut seama de faptul că

Scanned with OKEN Scanner

datele din literatură subliniază necesitatea utilizării unor loturi randomizate, deoarece în aprecierea eficienței unei noi metode de tratament loturile istorice, anterioare experimentului clinic, furnizează frecvent rezultate fals-pozitive, neconfirmate de studii ulterioare.

În plus, în scopul unei similitudini cît mai depline între loturi, au fost excluse din studiu bolnavele tinere, care au urmat terapii adjuvante diferite: castrare chirurgicală sau radiologică, hormonoterapie, substanțe blocante ale receptorilor hormonali etc.

Stadializarea bolii s-a făcut conform criteriilor de clasificare TNM, propuse de UICC (1972, 1975).

Aprecierea eficienței imunoterapiei cu polidin s-a făcut la 3 ani de la începutul tratamentului, prin metode statistice de calculare a duratei supraviețuirii (în luni) de la începutul tratamentului pînă la deces, a intervalului liber fără metastaze (ILFM), a intervalului liber fără recidive loco-regionale (ILFRL) și a intervalului liber fără semne de neoplazie (ILFSN).

Pentru prelucrarea statistică a datelor au fost folosite următoarele metode (Armitage, 1971; Ghilezan, 1980):

a) metoda Berkson-Gage, life-table (metoda actuarială-cumulativă) pentru curbele de supraviețuire la efectivele mari (peste 30 de cazuri);

b) pentru evaluarea diferențelor dintre curbele de supraviețuire, ILFM, ILFRL, ILFSN a fost utilizat testul log-rank sau metoda Mantel-Haenszel;

c) aprecierea semnificației diferențelor s-a făcut prin testul chi-pătrat al lui Pearson (χ^2).

Curbele actuariale de supraviețuire ale celor două loturi sînt expuse în fig. 8.18. Deși se remarcă o supraviețuire mai bună a bolnavelor tra-

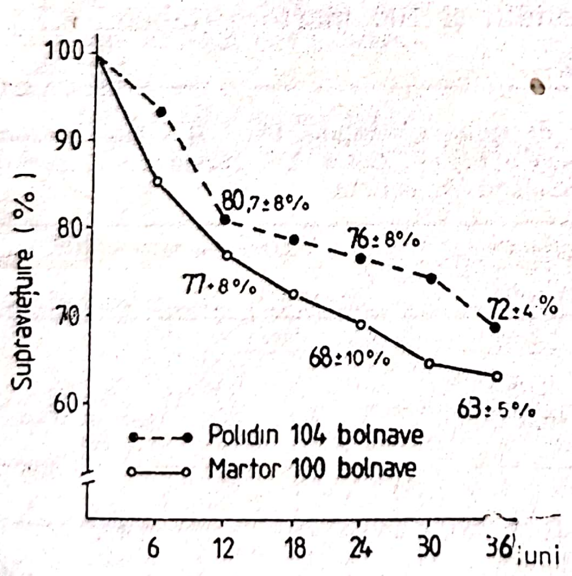


Fig. 8.18. — Ratele cumulate de supraviețuire a bolnavelor din cele două loturi. Cifrele indică supraviețuirile la 1, 2 și 3 ani ±Es.

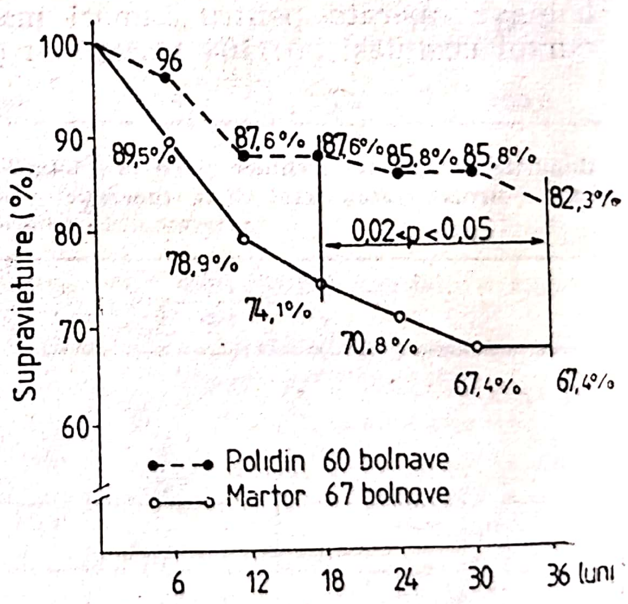


Fig. 8.19. — Curbele de supraviețuire a bolnavelor cu tumori mamare maligne în stadiul I și II (ratele cumulate de supraviețuire ±Es). Se remarcă diferențe statistic semnificative, începînd de la 18 luni de la intervenția chirurgicală.

tate cu polidin (lot A) comparativ cu martorele (lot B) atît la un an (A = 81%, B = 77%), cît și la 2 ani (A = 76%, B = 68%) sau la 3 ani (A = 72%, B = 63%), diferențele nu sînt statistic semnificative ($p>0,05$). Dacă considerăm convențional supraviețuirea bolnavelor în viață la sfîrșitul perioadei de studiu egală cu 36 de luni, diferența de supraviețuire dintre cele 2 loturi este nesemnificativă, fiind de 2,9 luni (A = 28,3 luni, B = 25,4 luni).

Analizîndu-se însă eficiența imunoterapiei în funcție de stadiul bolii, se remarcă că bolnavele din stadiile I și II tratate cu polidin au o supraviețuire semnificativ mai mare comparativ cu martorele atît la 2, cît și la 3 ani (fig. 8.19). Durata supravieţuirii medii este de 32 de luni în lotul A și 27,3 luni în lotul B, deci imunoterapia a prelungit supraviețuirea bolnavelor cu 4,7 luni (considerînd bolnavele în viață la încheierea studiului ca avînd o supraviețuire de 36 de luni). Rezultatele obținute nu pot fi atribuite unui prognostic inițial mai bun al lotului tratat cu polidin, deoarece proporția bolnavelor tinere, deci cu un risc crescut pentru evoluția gravă a cancerului, este mai mare în lotul A (tabelul 8.XI).

TABELUL 8.XI

Proporțiile bolnavelor din stadiile I și II ale cancerului mamar din lotul tratat cu polidin (A) și martor (B), repartizate în funcție de vîrstă

	Lotul A	Lotul B
Stadiul I	13,3%	13,8%
Stadiul II	86,7%	86,2%
Sub 49 de ani	42,5%	40,0%
Peste 50 de ani	58,0%	60,0%

Nu au fost observate diferențe semnificative în supraviețuirea bolnavelor din cele 2 loturi, dacă se ține seama de prezența sau absența metastazelor ganglionare (N_0—N_1). În schimb, s-a observat că intervalul liber fără semne de neoplazie (fără recurențe) la bolnavele N_1, care au făcut imunoterapie, este superior celui al bolnavelor martore, fiind puțin sub limita semnificației statistice ($0,05 < p < 0,07$) (fig. 8.20). Prelungirea urmăririi bolnavelor probabil că va putea clarifica acest aspect.

Din datele prezentate, rezultă că imunoterapia postoperatorie cu polidin în cancerul mamar stadiile I și II are ca rezultat o prelungire semnificativă a supraviețuirii bolnavelor și o creștere a perioadei de timp fără recurențe. Efectul polidinului se validează clinic doar la administrarea repetată și prelungită a preparatului (peste un an) (fig. 8.19 și 8.21). Administrarea acestuia pe perioade scurte nu s-a dovedit benefică în prelungirea supraviețuirii și prevenirea recurenței cancerului mamar. Datele obținute sînt în concordanță cu cele obținute de unii autori prin utilizarea altor imunomodulatori *à long terme*, ca de exemplu: BCG sau OK-432 (Mathé, 1976; Miyazawa și col., 1961; Ishida, 1986).

Faptul că imunoterapia activă nespecifică cu polidin a dat rezultate semnificative doar la bolnavele în stadiile I și II ale cancerului mamar

Scanned with OKEN Scanner

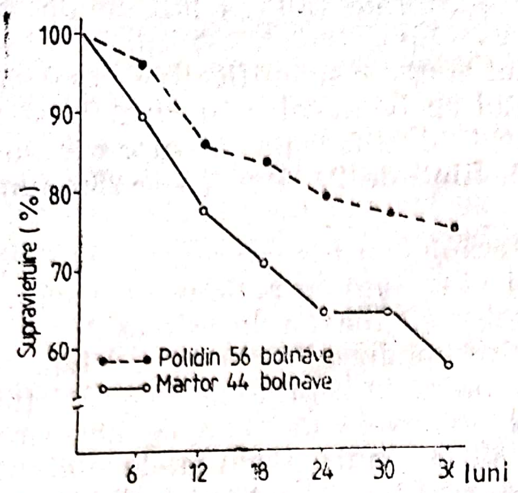


Fig. 8.20. — Graficul intervalelor libere fără semne de neoplazie (ILFSN) la cele două loturi, apreciate pe criteriul metastazelor ganglionare (N_1). Evoluția bolnavelor care au urmat imunoterapie cu polidin este mai bună, dar nu atinge pragul semnificației statistice.

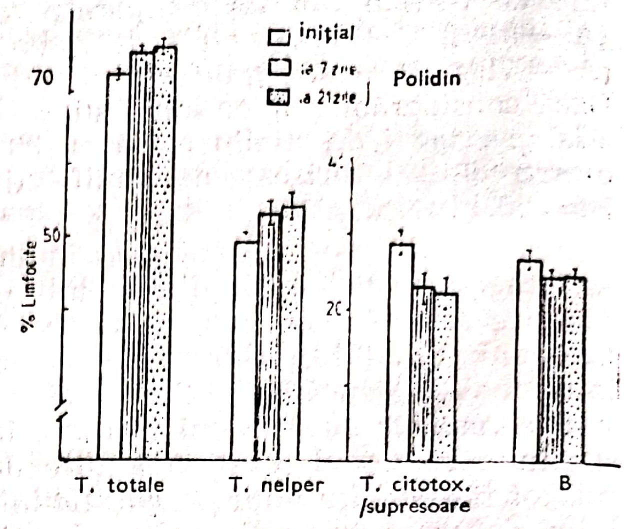


Fig. 8.21. — Modificările proporțiilor de limfocite T totale, T inductoare/ajutătoare (T-helper), T citotoxice/supresoare și de limfocite B la 7 și 21 zile după administrarea polidinului la bolnavele cu tumori mamare maligne.

s-ar putea explica prin starea de imunocompetență a acestor bolnave. Cercetările noastre (Chiricuță și col., 1981; Crișan și col., 1975—1984), precum și ale altor autori (Braun și Harris, 1983; Wanebo, 1979; Weese și col., 1977) au evidențiat faptul că bolnavele din stadiile incipiente ale cancerului mamar posedă un status imun normal, pe cînd cele din stadiile mai avansate fac frecvent o imunodepresie. Din trialurile clinice publicate pînă în prezent rezultă că orice modalitate de imunoterapie activă nespecifică este eficientă la bolnavii canceroși doar dacă aceștia sînt imunocompetenți (vezi capitolul Tratamentul imunologic în cancer).

În comparație cu alți agenți imunomodulatori nespecifici consacrați (BCG, *C. parvum)*, efectele secundare ale polidinului sînt extrem de rare. Au fost semnalate, dar cu frecvență foarte redusă cefaleea occipitală și subfebrilități (aproximativ 1% din cazuri), iar la administrarea subcutanată eritem moderat și uneori dureri. Polidinul a fost foarte bine tolerat de cele peste 800 de bolnave tratate pînă în prezent. În plus, s-a constatat o creștere a rezistenței bolnavelor la infecțiile intercurente, în special la afecțiunile virale sezoniere.

În concluzie, tratamentul cu polidin are ca efect o prelungire semnificativă a supraviețuirii bolnavelor cu cancer mamar, efect comparabil cu cel indus de alți imunomodulatori nespecifici, cel puțin în această localizare a cancerului (Mihich și Fefer, 1983). Dat fiind faptul că avantajul imunoterapiei crește pe măsură ce se prelungește perioada de urmărire, fiind mai mare la 3 ani comparativ cu răspunsul la 1 an, s-a exclus posibilitatea unei evaluări supraoptimiste (vezi capitolul anterior). Avantajele imunoterapiei cu polidin comparativ cu alți agenți imunomodulatori consacrați constau în lipsa toxicității și fenomenelor secundare, facilitatea administrării și costul redus al tratamentului.

8.2.2.
Efectul polidinului asupra imunocompetenței bolnavelor

Datele experimentale au sugerat că efectul polidinului asupra supraviețuirii animalelor, precum și asupra metastazării, apare în urma activității lui imunomodulatoare. Pentru estimarea acestei activități au fost studiate modificările induse de acest preparat polimicrobian asupra unor parametri imuni la bolnavele cu tumori mamare maligne și benigne, comparativ cu martorii sănătoși.

8.2.2.1.
Martore sănătoase

Administrarea polidinului la persoanele sănătoase (10 martore voluntare între 24 și 46 de ani) timp de 6 săptămîni (2 fiole pe săptămînă) a avut ca efect o scădere semnificativă a numărului total de limfocite; de la 2 507 la 1 596 per mmc ($p < 0{,}01$) și a proporției și numărului absolut de limfocite T (de la 67,1% la 57,3%, respectiv de la 1 677 la 923 per mmc). Menționăm că scăderea numărului de limfocite a avut loc în cadrul limitelor normale (1 400—2 800/mmc). Au fost constatate diferențe individuale marcate în privința modificărilor induse asupra proporțiilor limfocitelor B și imunoglobulinelor serice (IgG și IgA), dar o creștere constantă și semnificativă a IgM seric la toate martorele (Durlescu și Crișan, 1977—1978).

8.2.2.2.
Bolnave cu tumori benigne

Efectul preparatului la bolnavele cu tumori benigne și maligne a fost studiat preoperator (deci în prezența tumorii), la 7 zile după administrarea polidinului 3 zile consecutiv cîte 1 fiolă s.c. în zona limfatică omoloagă tumorii. La bolnavele cu tumori benigne (10 cazuri) nu s-a constatat o scădere a numărului de limfocite, a proporției limfocitelor B sau a nivelurilor imunoglobulinelor serice. În schimb, a fost pusă în evidență o creștere semnificativă a proporției și a numărului absolut de limfocite T, din sîngele periferic (de la 63,9% la 76,8%, respectiv de la 1 355 la 1 752 limfocite T/mmc). Creșterea limfocitelor T s-a făcut prin creșterea preferențială a subpopulației limfocitare T helper/inductoare (de la 42,7% la 55%, iar numărul absolut de la 869 la 1 313/mmc). Datele obținute sugerează existența unor diferențe în răspunsul la polidin al bolnavelor cu tumori benigne, comparativ cu martorii sănătoși (la ultimii nu au fost semnalate diferențe semnificative ale parametrilor imuni investigați, la 7 zile după administrarea polidinului, ci numai la 6 săptămîni). De asemenea, s-a constatat efectul imunomodulator *in vivo* al preparatului studiat (Chiricuță și col., 1985—1986; Crișan și col., 1985).

8.2.2.3.
Bolnave cu tumori mamare maligne

Efectul polidinului a fost studiat la 37 de bolnave cu tumori mamare maligne la 7 zile după administrarea acestuia s.c. preoperator, precum și la 21 de zile de la administrare (la 14 zile după operația radicală). S-a

Scanned with OKEN Scanner

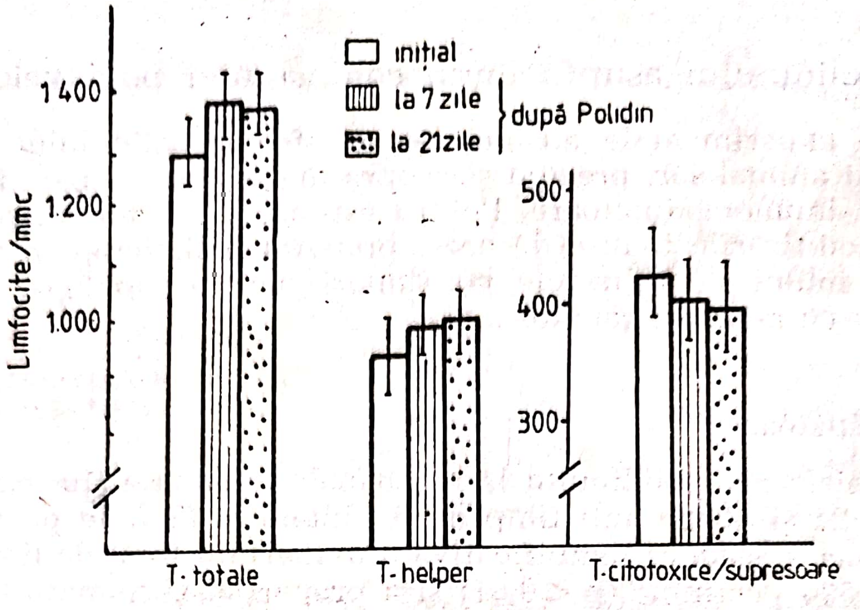


Fig. 8.22. — **Dinamica modificărilor numărului absolut de limfocite T totale, a subpopulațiilor T helper și T citotoxice/supresoare, precum și a limfocitelor B după administrare de polidin la paciente cu tumori mamare maligne (la 7 și 21 de zile).**

constatat că și în cancerele mamare polidinul induce o creștere semnificativă a limfocitelor T din sîngele periferic, creștere care se face și prin ridicarea nivelurilor limfocitelor T helper/inductoare (fig. 8.21 și 8.22).

Această creștere față de nivelurile inițiale este mai evidentă la 14 zile postoperator, perioadă în care studiile anterioare ale noastre, ca și ale altor autori, au pus în evidență existența unei imunodepresii datorate actului chirurgical. Limfocitele B, precum și T supresoare/citotoxice au arătat o dinamică inversă, ceea ce a dus la o creștere a raportului dintre limfocitele T helper/T supresoare (Chiricuță și col., 1985). Spre deosebire de datele obținute experimental (Hoișie și col., 1976; Pencea și col., 1977), sau la subiecții sănătoși, la bolnavele cu tumori mamare maligne s-a constatat o scădere progresivă a nivelurilor imunoglobulinelor de tip IgG din ser (de la 211 la 188 UI/ml) și o creștere a IgM din ser, care nu atinge însă pragul semnificației statistice (de la 129 la 151 UI/ml) (Crișan și col., 1985; Chiricuță și col., 1986).

Răspunsurile la imunoterapia cu polidin ale diferiților parametri imunologici investigați au arătat variații individuale largi, mai ales în cazurile cu tumori maligne. S-a constatat că augmentarea semnificativă a limfocitelor T apare la 46—48% din bolnavele testate (fig. 8.23). La 9,7—21,6% din bolnave a fost semnalat efectul invers, adică scăderea semnificativă a populației limfocitare T la 7, respectiv 21 zile după polidin. Deși la majoritatea bolnavelor (57%) a avut loc o creștere a limfocitelor T helper (fig. 8.24), scăderea acestei subpopulații limfocitare a fost observată într-o proporție apreciabilă de cazuri (35,5—37,8%). Aceleași diferențe în răspunsurile individuale au fost semnalate și în alte testări (limfocitele T supresoare/citotoxice, limfocite B, imunoglobuline, producerea de factor de inhibiție a migrării macrofagelor) (Chiricuță și col., 1985—1986; Crișan, 1985).

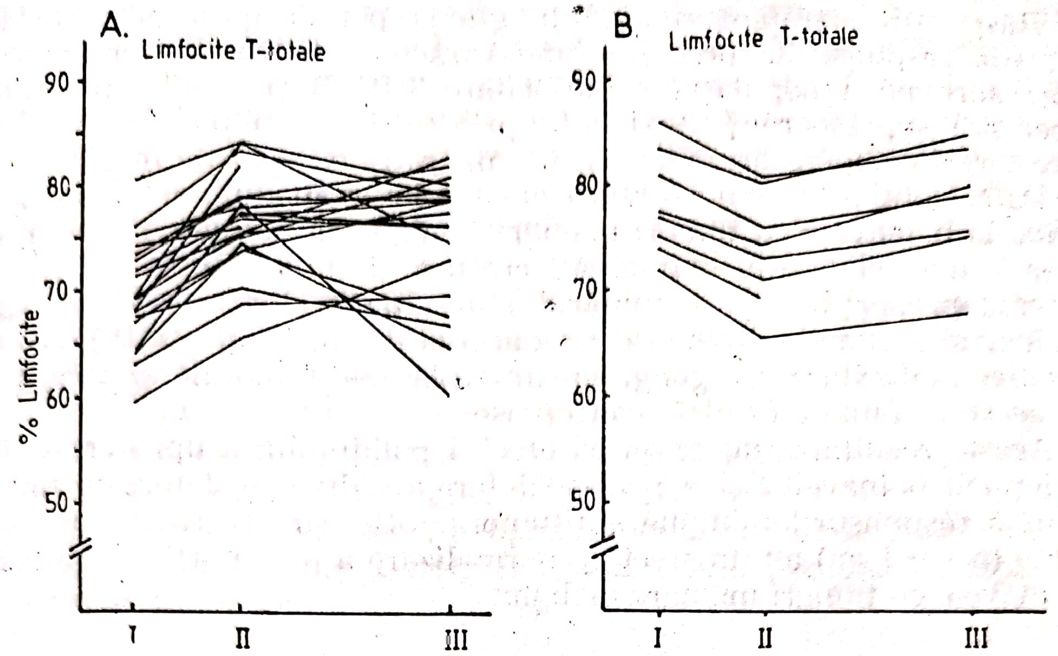


Fig. 8.23. — **Dinamica modificărilor individuale ale limfocitelor T totale la 7 şi 21 de zile după administrarea polidinului la bolnavele cu cancer mamar. În stînga bolnavele la care au fost observate creşteri ale limfocitelor T (în special la 7 zile după polidin), în dreapta bolnavele la care au avut loc scăderi ale limfocitelor T la 7 zile după imunoterapie.**

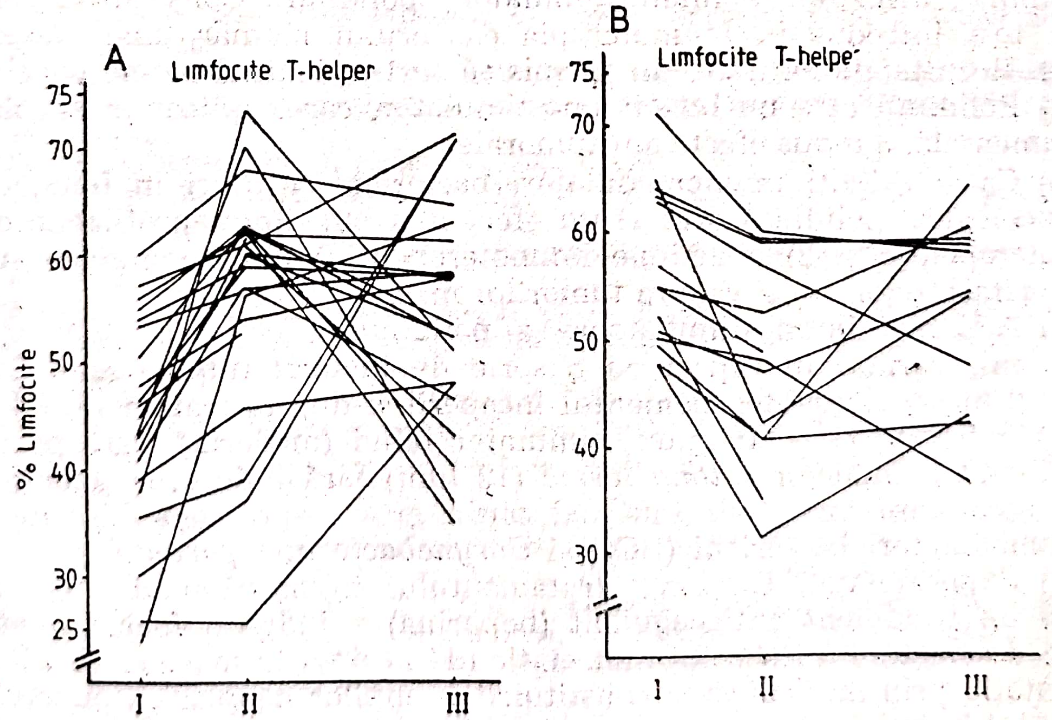


Fig. 8.24. — Dinamica modificărilor individuale ale proporţiilor limfocitelor T helper, după administrarea polidinului (la 7 şi 21 zile) la bolnavele cu tumori mamare maligne. În stînga bolnavele care au avut la 7 zile creşteri ale limfocitelor T helper, în dreapta cele cu scăderi ale aceleiaşi subpopulaţii.

Răspunsul la tratamentele prelungite cu polidin (peste un an) sînt diferite de răspunsurile precoce, fiind caracterizate fie prin revenirea la valori normale a populaţiilor limfocitare T şi B şi a subpopulaţiilor T helper şi T supresoare/citotoxice, fie prin scăderea subpopulaţiei T helper şi creşterea T supresoare/citotoxice comparativ cu valorile iniţiale.

Datele obţinute demonstrează efectul imunomodulator al polidinului *in vivo* la bolnavele cu tumori mamare benigne şi maligne. Preparatul acţionează mai ales prin inducerea creşterii imunocompetenţei celulare: creşterea proporţiilor şi a numărului absolut de limfocite T, în special T helper şi a funcţiei acestora; producerea de limfokine (MIF), creşterea migraţiei limfocitare din ganglioni în explantele tumorale şi a citotoxicităţii acestora faţă de celulele canceroase.

Aceste rezultate sugerează că efectul polidinului asupra creşterii supravieţuirii bolnavelor şi a perioadei fără recidive se datoreşte unei stimulări a răspunsurilor imune antitumorale. Se pare că tratamentele prelungite (peste 1 an) au un efect de normalizare a parametrilor imunologici la bolnavele cu tumori mamare maligne.

8.3. Concluzii

Cercetările experimentale complexe, iniţiate în Institutul Oncologic Cluj-Napoca (Chiricuţă, 1966; Chiricuţă şi col., 1966—1986) au fost făcute de-a lungul a 20 de ani atît *in vivo*, pe un mare număr de animale — 2500 de şoareci, de diferite tulpini, cît şi *in vitro*, pe material uman sau animal, utilizînd ca imunostimulator polidinul. Consecutiv, polidinul a fost introdus în imunoterapia cancerului mamar uman (stadiile I—III). Rezultatele obţinute au permis să se tragă următoarele concluzii:

a) Polidinul este un bun imunostimulator, care, aplicat în oncologia experimentală, a indus efecte antitumorale.

b) Ca şi ceilalţi imunomodulatori bacterieni utilizaţi în imunoterapia oncologică, polidinul are: 1) un efect mai bun imunoprofilactic decît imunoterapeutic şi 2) o acţiune imunoterapeutică eficace numai asupra micrometastazelor, nu şi asupra tumorilor mari.

c) Acţiunea imunostimulatoare a polidinului, ca şi a altor agenţi bacterieni, variază în raport cu o serie de factori: tulpina animalelor, volumul masei tumorale, momentul începerii şi durata tratamentului etc.

d) Polidinul este un imunostimulator blînd (moderat), care poate fi administrat animalelor *à long terme* (12 luni) fără inducerea unor fenomene secundare mai mult sau mai puţin grave, spre deosebire de alţi imunomodulatori bacterieni (BCG şi *Corynebacterium parvum*).

e) Experimental, asocierea tratamentului imunostimulator cu polidin la un tratament anticoagulant (heparină) a indus o foarte semnificativă descreştere a indicelui metastatic (de la 62% la martori, la 15% la cei trataţi), prin împiedicarea constituirii trombilor neoplazici, punctul de plecare al invaziei extravasculare.

f) Asocierea polidinului cu un imunostimulator puternic, *C. parvum*, a potenţat efectul antitumoral al tratamentului imunostimulator, manifestat prin creşterea indicelui de supravieţuire şi prelungirea timpului me-

diu de supraviețuire. Efectul antitumoral, foarte semnificativ, a apărut numai atunci cînd pretratamentul imunostimulator (antegrefă) cu o mixtură a celor 2 imunostimulatori (polidinul în doza uzuală, iar *C. parvum* în doză redusă la jumătate) a fost continuat *à long terme* postgrefă numai cu polidin. Cînd tratamentul postgrefă a fost aplicat numai cu *C. parvum*, în aceeași doză redusă, creșterea tumorală a fost similară cu cea a martorilor. Subliniem importanța efectului favorabil al utilizării asocierii polidinului — doze uzuale — cu *C. parvum* în doze reduse.

g) S-a constatat eficiența tratamentului prelungit postoperator cu polidin (peste 1 an) în creșterea supraviețuirii bolnavelor cu cancer mamar stadiul I—II, în scăderea incidenței recurențelor bolii și creșterea perioadelor fără recurențe.

h) Polidinul s-a dovedit că are efecte imunomodulatoare certe la bolnavele cu tumori mamare maligne, de creștere a proporției și numărului absolut de limfocite T, creșterea subpopulației de limfocite T helper și raportului dintre limfocitele T helper/T supresoare, precum și augmentarea funcțiilor limfocitare.

Bibliografie

AGOSTINO, D. and CLIFFTON, E. E.: Sur la circulation des cellules cancéreuses et le facteur de coagulation dans la production des métastases. Arch. Un. Med. Balk., 1966, *4*, 437—449.

ANASTASSIADES, O. T., PRYCE, D. M.: Immunological significance of the morphological changes in lymph nodes draining breast cancer. Brit. J. Cancer, 1966, *20*, 239—249.

BALDWIN, R. W., BYERS, V. S.: Immunoregulation of bacterial organisms and their role in the immunotherapy of cancer. Springer Semin, Immunopathol., 1979, *2*, 79—100.

BARNA, B., DEODHAR, S. D.: The activity of regional nodes in the evolution of immune responses to allogeneic and isogeneic tumours. Cancer Res., 1975, *35*, 920—926.

BARONI, V., COMȘIA, O. — Cancerul, 1938, *4*, 199.

BAST, R. C. jr., ZBAR, B., BORSOS, T.: BCG and cancer. N. Engl. J. Med., 1974, *290*, 1413—1420; 1458—1469.

BERG, J. W.: Morphological evidence for immune response to breast cancer. Cancer, 1971, *28*, 1453—1456.

BIOZZI, G., STIFFEL, C., HALPERN, B. N. — Effet de l'inoculation du BCG sur le développment de la tumeur ascitique d'Ehrlich chez les souris. C. R. Soc. Biol. (Paris), 1959, *153*, 987—989.

BIOZZI, G., STIFFEL, C., MOUTON, D.: Importance of specific and nonspecific immunity in antitumour defence. Ann. Inst. Pasteur, 1972, *122*, 685—690.

BLACK, M. M.: Human breast cancer: A model for cancer immunology. Isr. J. Med. Sci., 1973, *9*, 284—299.

BLACK, M. M.: Immunology of breast cancer: clinical implications. In Progress in clinical cancer. New York, Ariel, Ed. Grune & Stratton, 1975, 115—137.

BOYD, W.: Text book of pathology, Lea & Febiger, Philadelphia, 1963.

BOYD, W.: The spontaneous regression of cancers. Thomas, Springfield, 1966.

BRAUN, D. P., HARRIS, J. E.: Serial immune function testing to predict clinical disease relapse in patients with solid tumours. Cancer Immunol. Immunother. 1983, *15*, 165—171.

BURNET, F. M.: Immunological aspects of malignant disease. Lancet, 1967, *I*, 1174—1191.

CHIRICUȚĂ, I., TODORUȚIU, C., MUREȘIAN, T., RIȘCĂ, R., IONESCU, D.: Rolul protector al proteinoterapiei nespecifice (Polidin) în metastazare. II. Ses. St. Int. Oncol. Cluj, 10—11 nov. 1969.

CHIRICUȚĂ, I., CRIVII, S. M.: Efectul imunomodulator al terapiei cu polidin la bolnavele cu cancer mamar. Nota IV. Testarea factorului de inhibiție a migrării macrofagelor (MMIF). A XV-a Reuniune Națională de Imunologie, Iași, 29—30 mai 1986.

CHIRIGOS, M. A., TALMADGE, J. E.: Immunotherapeutic agents: their role in cellular immunity and their therapeutic potential. Springer Semin. Immunopathol., 1985, *8*, 327—346.

CLIFFTON, E. E., AGOSTINO, D., and MINDE, K.: Factors affecting the development of metastatic cancer. Effect of alteration in clotting mechanism. Cancer, 1962, *15*, 276—283.

COTTIER, H., TURK, J., SOBIN, L.: Proposal for standardized system reporting human lymph node morphology in relation to immunological function. Bull. WHO, 1972, *47*, 375—409.

CRILE, G. Jr.: The effect on metastasis of removing or irradiating regional nodes of mice. Surg. Gynecol. Obstet. 1968, *126*, 1270—1272.

CRIȘAN, M., CHIRICUȚĂ, I., MUREȘIAN, T. și col.: Limfocitele formatoare de rozete spontane la pacientele cu cancer mamar. A V-a Conferință Anuală de Imunologie, București, 1975, vol. rez. p. 39.

CRIȘAN, M.: În „Chimioterapia cancerului". Colecția Enciclopedia oncologică, vol. 3, 1978, 204—218.

CRIȘAN, M.: Scăderea limfocitelor T în cancerul mamar. Oncologia, 1980, *19*, 259—266.

CRIȘAN, M., STUGREN, C.: Creșterea subpopulației de limfocite T, rozete E de mare afinitate la bolnavele cu cancer mamar în stadiile operabile. A XI-a Reuniune Națională de Imunologie, 1982, vol. rez. p. 29.

CRIȘAN, M.: Perspectivele studiilor imunologice în boala canceroasă. În „Progrese în științele medicale", sub red. I. Baciu și col., 1983, 79—80.

CRIȘAN, M.: Statusul imun la bolnavii cu tumori maligne solide. A XIII-a Reuniune Națională de Imunologie, 1984.

CRIȘAN, M.: Imunomodularea activă cu bacterii sau produse bacteriene în cancer. Aspecte clinice. Simp. „Actualități, tendințe și perspective în imunostimularea nespecifică", București, 1985.

CRIȘAN, M., CHIRICUȚĂ, I., STUGREN, C., CRIVII, M., RIȘCĂ, R.: Activitatea imunomodulatoare a polidinului *in vivo* la bolnavii canceroși. Nota II. Efectele administării polidinului asupra limfocitelor B și nivelul imunoglobulinelor serice. A XIV-a Reuniune Națională de Imunologie, Cluj-Napoca, 23—25 mai 1985.

CUTLER, S. J., BLACK, M. M., MORK, T., HARVEY, S., FREEMAN, C.: Further observations on prognostic factors in cancer of the female breast. Cancer, 1969, *24*, 653—667.

DRĂGHICI, D., ANDRONESCU, F., BALAZS, D., PITUR, I.: Imunostimularea nespecifică antitumorală cu BCG. Influențarea nespecifică a răspunsului imun. ASM, Inst. Cantacuzino, Iași, 1977, 103—113.

DRĂGHICI, D., BALAZS D., PITUR, I.: Vaccinul BCG în imunoterapia specifică a cancerului. În: Produse farmaceutice, 1982, 42—48.

* * * — Editorial: Lymph node morphology in relation to imunological function. Lancet, *1*, 304, 1973.

ELLIS, R. J., WERNICK, G., ZABRISKIE, J. B., GOLDMAN, L.I.: Immunologic competence of regional lymph nodes in patients with breast cancer. Cancer, 1975, *35*, 655—659.

FISHER, B., FISHER, E. R.: Studies concerning the regional lymph node in cancer. I. Initiation of immunity. Cancer, 1971, *27*, 1001—1004.

FISHER, B., FISHER, E. R.: Studies concerning the regional lymph node in cancer. II. Maintenance of immunity. Cancer, 1972, *29*, 1496—1501.

FISHER, B., SAFFER, E. A., FISHER, E. R.: Studies, concerning the regional lymph node cells from breast and colon cancer patients to PHA stimulation. Cancer, 1972, *30*, 1202—1215.

FISHER, E. R., SAFFER, E., FISHER, B.: Studies concerning the regional lymph node in cancer. VI. Correlation of lymphocyte transformation of regional node cells and some histopathologic discriminants. Cancer, 1975, *32*, 104—111.

FISHER, E. R., REIDBORD, H. E., FISHER, B.: Studies concerning the regional

9.

Tratamentul durerii în cancer

I. CHIRICUȚĂ, ILEANA HICA

9.1. **Anatomia și fiziologia durerii** — 488
- 9.1.1. Transmisia medulară — 490
- 9.1.2. Modularea durerii — 494
- 9.1.3. Stimularea periferică — 496
- 9.1.4. Stimularea structurilor cerebrale — 497
- 9.1.5. Mediatorii chimici implicați în modularea durerii — 498

9.2. **Etiopatogenia durerii neoplazice** — 501
- 9.2.1. Durerea datorată procesului malign în evoluție — 505
- 9.2.2. Sindroame dureroase asociate cu terapia anticanceroasă — 507

9.3. **Tratamentul durerii** — 509
- 9.3.1. Tratamentul medicamentos al durerii, durerea trebuie combătută la toți bolnavii canceroși, pe parcursul tuturor etapelor bolii — 515
- 9.3.2. Medicamentele antalgice antiinflamatoare folosite în tratamentul durerii cronice — 518
- 9.3.3. Corticoterapia — 521
- 9.3.4. Analgetice opioide slabe — 522
- 9.3.5. Analgetice opiacee majore — 522
  - 9.3.5.1. Morfina — 525
  - 9.3.5.2. Metadona — 532
  - 9.3.5.3. Efectele secundare ale opiaceelor
  - 9.3.5.4. Metode noi de administrare a medicamentelor opiacee — 536
- 9.3.6. Medicamente adjuvante — 540
  - 9.3.6.1. Anticonvulsivante — 540
  - 9.3.6.2. Neuroleptice — 541
  - 9.3.6.3. Anxiolitice — 542
  - 9.3.6.4. Antidepresive — 543
  - 9.3.6.5. Miorelaxante — 543
- 9.3.7. Tratamentul de întrerupere a căilor algomediatoare — 543
  - 9.3.7.1. Blocajul chimic al căilor algomediatoare — 544
  - 9.3.7.2. Procedee neurochirurgicale — 546

Scanned with OKEN Scanner

9.3.8. Tratamentul de modificare comportamentală **în durerea** cronică — 549
9.3.8.1. Terapia de relaxare — 550
9.3.8.2. Biofeedback — 551
9.3.8.3. Hipnoza — 551
9.3.8.4. Antrenarea cognitivă și în mediul ambiant — 551
9.3.9. Alte modalități de tratament al durerii cronice — 551

Durerea a fost și este simptomul dominant al patologiei umane, aproape sinonim cu conceptul de boală. Această afirmație este și mai adevărată pentru boala neoplazică avansată. Tratamentul durerii a constituit probabil cauza primordială a dezvoltării medicinii arhaice și continuă să fie și astăzi una din principalele rațiuni de a fi a medicinii moderne.

Cunoștințe despre tratamentul durerii ne-au parvenit din antichitate, scrierile egiptene asiro-babiloniene și chineze vechi atestînd interesul pentru acest fenomen. Babilonienii cunoșteau efectul analgetic al unor plante cu cel puțin 3 mii de ani înaintea erei noastre, egiptenii foloseau opiacee cu cel puțin 1500 de ani înaintea erei noastre; școala hipocratică prescria analgetice. Popoarele primitive foloseau tehnici analgetice considerate astăzi moderne, încadrate în tehnicile de neurostimulare periferică (acupunctura, termocoagularea unor puncte dureroase, aplicarea de ventuze) (Melzack, 1985). Totuși, paradoxal, despre o înțelegere științifică a mecanismelor de producere și, implicit, a tehnicilor de analgezie se poate vorbi abia în ultimele decenii. Este ciudat faptul că studiului producerii și tratamentului durerii i s-a acordat atît de puțin spațiu în contextul cercetării medicale. Tratamentul durerii neoplazice s-a limitat secole de-a rîndul la dictonul „opium et mentire". Descoperirile revoluționare ale ultimelor decenii în domeniul fiziologiei, patogenezei și farmacologiei, chiar a anatomiei durerii, deschid perspective noi în cercetare, fără a ne permite încă o înțelegere exhaustivă a fenomenului DURERE.

O explicație a acestei rămîneri în urmă a cunoașterii științifice a durerii poate fi deosebita intelectualizare, subiectivizare a durerii la om, în special a durerii cronice, făcînd imposibilă extrapolarea rezultatelor experimentelor pe animale. Se poate afirma chiar că fiecare om are durerea sa, nerepetabilă la altul. Fiecare individ răspunde la stimulul nociceptiv, în special cronic, conform educației, mediului, personalității, culturii și chiar dispoziției de moment. Și astăzi, cînd cercetările moderne au permis acumularea unui mare volum de cunoștințe, problema durerii rămîne foarte controversată sub toate aspectele ei, începînd cu definiția și sfîrșind cu tratamentul.

Conform definiției propusă de Asociația Internațională de Studiu a Durerii din cadrul O.M.S. (1984), durerea este o experiență senzorială și emoțională neplăcută, asociată cu distrucție tisulară actuală sau potențială, sau descrisă în termenii unei astfel de distrucții. Durerea este totdeauna subiectivă. Fiecare individ învață sensul cuvîntului din experiența proprie, începînd încă din copilărie. Este necondiționat o senzație într-o regiune sau în mai multe regiuni ale organismului, dar fiind totdeauna neplăcută, constituie și o experiență emoțională. Durerea este un fenomen foarte complex, o percepție în care intervin mecanisme de transmitere și o largă integrare corticală. O caracteristică a transmisiei stimu-

Scanned with OKEN Scanner

lului nociceptiv este modularea, modificarea lui la diferite nivele de la periferie pînă la creier. Transformarea senzației în percepție are loc în cortex o dată cu integrarea corticală. Prin participarea afectului și memoriei, devine o suferință globală fizică și psihică, denumită durere totală (total pain) (Saunders, 1985).

Durerea este componenta senzitivă a răspunsului reflex la traumă, dar între traumă și intensitatea durerii relația nu este invariabilă, fiind sub controlul sistemului modulator descendent al transmisiei stimulului nociceptiv, pus în evidență începînd din 1965, după descrierea „teoriei porții a lui Melzak și Wall".

Durerea acută este o componentă necesară în contextul reacției de apărare a organismului în menținerea integrității individuale. Ideea că durerea are o funcție de vindecare nu e nouă, dar ea a fost reactualizată în 1979 de Wall (exemplu, imobilizarea unui membru fracturat). Durerea, prin inhibiția motorie regională produsă, pune în repaus regiunea lezată, iar prin răspunsul comportamental general determină o hiporesponsivitate la stimulii exteriori și o hipomotilitate generalizată. Aceste afirmații sînt adevărate în cazul durerilor traumatice și prin procese inflamatorii. Durerea acută este și ea supusă controlului inhibitor descendent de scurtă durată în anumite condiții limită în care este pus organismul. Într-un stres puternic individul nu resimte stimulul nociceptiv ca durere, care i-ar putea paraliza capacitatea de reacție psihomotorie; organismul este condiționat să lupte sau să fugă pentru a se salva. Percepția durerii are loc ulterior, cînd stresul a luat sfîrșit.

În timp ce durerii acute i s-a putut pune în evidență un rol în reacția de autoconservare, deci pînă la un punct util (ceea ce nu contraindică tratarea ei), durerea cronică este considerată un fenomen exclusiv negativ; de aici logica combaterii ei sistematice.

Cu toate progresele făcute, problema durerii cronice rămîne actuală și în mare măsură nerezolvată. Milioane de oameni din lumea întreagă continuă să sufere de durere, așteptînd salvarea din partea medicinii.

Începutul etapei moderne de tratament al durerii, în principal cronică, se situează după al doilea război mondial, cînd a trebuit soluționată problema răniților. Atunci s-au dezvoltat primele centre de tratament al durerii, numite centre de blocare neuronală, datorită tehnicii de analgezie folosite (blocajul nervilor periferici). În urma rezultatelor slabe obținute în tratarea durerii cronice cu această tehnică s-a pus problema tratamentului complex, aplicat de o echipă multidisciplinară, în care fiecare membru își aduce contribuția la tratament prin prisma specialității medicale pe care o are: ortoped, neurolog, neurochirurg, anestezist, psihiatru, internit și alții. Inițiatorul tratamentului durerii în echipă multidisciplinară a fost John J. Bonica. Acesta organizează în 1946 un serviciu specializat de tratament antalgic la Tacoma General Hospital (SUA). Cu trecerea anilor, ideea tratamentului antialgic complex, în echipă, cîștigă teren, se dezvoltă multiple centre de tratament al durerii, dar factorul decisiv care a impulsionat cercetarea științifică în vederea cunoașterii și tratamentului durerii l-a constituit publicarea în 1965 de către Melzack și Wall a „teoriei porții", teorie care lărgește enorm orizontul de înțelegere a mecanismelor durerii, prin postularea unor mecanisme modulatoare descendente și locale. Această achiziție a impulsionat cercetarea

Scanned with OKEN Scanner

fundamentală cu scopul determinării mecanismelor modulării. Acumularea de cunoștințe fundamentale în multe domenii: anatomie, fiziologie, fiziopatologie, biochimie, farmacologie, și în consecință înțelegerea fenomenului durere în ansamblu, au determinat o explozie informațională, o creștere a interesului pentru tratamentul durerii și o netă ameliorare a modalităților terapeutice. S-au dezvoltat centre specializate de tratament al durerii cronice în întreaga lume, s-a inițiat o publicație consacrată exclusiv durerii sub toate aspectele („Pain"); începînd din 1975, OMS se preocupă intens de problema tratamentului durerii cronice în principal datorată bolii canceroase, atît de promovarea cercetării științifice cît mai ales de aplicarea cunoștințelor dobîndite în practica medicală. Marea majoritate a bolnavilor cu durere cronică fac parte din grupul bolnavilor neoplazici. La ora actuală, neoplazia ocupă al doilea loc în lume ca mortalitate (Stjernswärd, 1985). Conform datelor publicate de OMS, unul din zece decese se datoresc cancerului. La noi în țară, în anul 1983 au fost raportate 36 638 cazuri noi de îmbolnăvire prin cancer, ceea ce înseamnă 162,45‰ locuitori, din care 28 905 au decedat. În anul 1978 mortalitatea prin tumori maligne era 12,36% din totalitatea deceselor (13,25% pentru sexul masculin și 11,38% pentru sexul feminin), iar riscul de a muri prin cancer este de 1 la 8, adică din 8 decese unul se datorează cancerului, ceea ce situează țara noastră pe unul din ultimele locuri în Europa ca mortalitate prin cancer (Pop, 1985). Dacă decesul este inevitabil, moartea fără durere este un drept al oricărui individ. Se etimează că aproximativ 50% din bolnavii cu neoplazii suferă de durere într-o fază a evoluției bolii. Din bolnavii cu stadii avansate, circa 60% acuză durere intensă, iar 20—30% din bolnavii care sucombă prin cancer — la domiciliu sau în instituții specializate de tratament — decedează fără ameliorarea durerii. Avînd în vedere că anual se diagnostiahează în lume 5,9 milioane de cazuri noi de cancer, că anual sucombă 4,3 milioane de oameni prin cancer, că zilnic suferă 3,5 milioane de oameni de durere datorită cancerului, ne dăm seama de amploarea considerabilă a problemei tratamentului durerii în cancer. De fapt, această problemă este inclusă între cele trei obiective ale programului de control al cancerului inițiat de OMS, alături de prevenirea îmbolnăvirii prin cancer cu etiologie cunoscută (profilaxie) și de depistarea și tratamentul în faze curabile ale cancerului.

S-au acumulat cunoștințele necesare, există arsenalul terapeutic, dar problema tratamentului durerii cronice rămîne incomplet soluționată. Cauzele sînt multiple; pe primul plan se situează insuficienta cunoaștere de către medicii curanți a posibilităților terapeutice moderne, legislațiile privitoare la administrarea medicamentelor cu regim de stupefiante, care în multe țări îngreunează accesul la antialgicele majore, limitînd dozele care pot fi administrate în cantități frecvent insuficiente pentru anumite situații (Raportul OMS, 1984). Avînd în vedere aceste carențe, în anul 1984 Comitetul pentru Cancer al OMS a elaborat un Program de Tratament al Durerii în Cancer, cu scopul de a răspîndi cunoștințele dobîndite în centrele specializate de tratament la nivelul medicului practician de pretutindeni. Se insistă asupra măsurilor de organizare care se impun pentru educarea personalului medical de toate nivelurile, în cursul școlarizării și după aceea, în scopul cunoașterii și aplicării măsu-

Scanned with OKEN Scanner

rilor terapeutice corespunzătoare combaterii durerii neoplazice, pentru organizarea unor unități specializate dotate cu personalul, aparatura și medicamentele necesare și adaptarea legislației privind stupefiantele la cerințele terapiei moderne. Complexitatea terapeuticii durerii cronice impune, pe lîngă munca în echipă, formarea unui nou specialist, a unui coordonator de tratament denumit de J. Bonica DOLOROLOGIST (Bonica, 1985).

Fără cunoașterea celor mai noi date ale cercetării fundamentale, fără cunoașterea clinică a cauzelor care o generează, fără înțelegerea ansamblului bio și psiho-social în care survine, nu este posibilă cunoașterea acestui complex fenomen care este durerea și, implicit, nu este posibil un tratament eficient (Raportul OMS, 1984).

Capitolul 9 își propune o trecere în revistă a achizițiilor moderne în legătură cu producerea, transmisia, modularea și tratamentul durerii și se adresează în primul rînd medicului practician chemat atît de frecvent să trateze simptomul durere la bolnavii neoplazici.

9.1.
Anatomia și fiziologia durerii

Structurile anatomice care stau la baza nocicepției (algocepției) nu sînt încă pe deplin cunoscute.

Sistemul periferic neuronal prin care informația nociceptivă ajunge în sistemul nervos central și se transformă în percepție dureroasă poate fi definit pe criterii anatomice sau farmacologice (Wilson, 1980 — cit. Coussins, 1984).

● *Anatomic.* Nociceptorii periferici somatici și viscerali sînt terminațiile libere, aparent nespecializate, ale aferențelor senzitive ale neuronilor mici, situați în ganglionul rădăcinii medulare posterioare. Aceste aferențe sînt fibre nervoase subțiri, slab mielinice ($A\delta$) sau nemielinice (c), cu viteză de conducere relativ mică ($A\delta$ — 17—25 m/sec c — 1 m/sec) care mediază nocicepția și sensibilitatea termică. Terminațiile libere ale acestor fibre sînt prevăzute cu vezicule agranulare, al căror rol nu este cunoscut și sînt stimulate de mai multe feluri de stimuli dureroși. Unii receptori răspund numai la o categorie, de stimuli — de exemplu: unele fibre $A\delta$ la stimulii mecanici; alții, numiți receptori polimodali, caracteristici fibrelor c, răspund la stimuli chimici, termici și mecanici (Trebjörk și Hallin, 1979 —cit. Duggan, 1985). Cercetări recente (Willer și Albe-Fessard, 1983 — cit. Duggan, 1985) au demonstrat că și alte categorii de fibre mielinice $A\alpha$ și $A\beta$, cu viteză mare de conducere (40 m/sec) pot conduce informația algică la om, dar probabil că nu au o importanță deosebită. Impulsurile în fibrele mielinice $A\delta$ sînt recepționate ca durere rapidă, înțepătoare și sînt responsabile de reacția reflexă motorie de retracție care apare la stimulare dureroasă. Fibrele amielinice de tip c, cu latență de conducere de circa 100 msec și remanență de 100—150 msec, sînt responsabile de apariția durerii lente, difuze, de durată, sub formă de cauzalgie acompaniată de inhibiție motorie. Deci, la aplicarea unui stimul dureros de scurtă durată se va percepe la început o durere vie, înțepătoare, urmată de o jenă de durată mai lungă în aceeași regiune.

Receptorii algogeni viscerali sînt mai puțin studiați în comparație cu cei cutanați. Unele viscere pot fi incizate fără să se perceapă durerea, deci se deduce absența receptorilor nociceptivi. Receptori specifici pentru durere au fost puși în evidență în plămîni, testicule și vezicula biliară (Cervero, 1980 — cit. Duggan, 1985). Pentru viscerele cavitare stimulul

Scanned with OKEN Scanner

dureros îl constituie contracţia izometrică prelungită sau distensia, iar pentru organele parenchimatoase distensia capsulei.

● *Farmacologic*. S-a încercat identificarea diferitelor fibre algoconductoare pe baza neurotransmiţătorilor specifici. Cunoașterea acestor neurotransmiţători are o valoare deosebită în special pentru terapie. Neurotransmiţătorul nocicepţiei nu a fost clar definit. În periferie, pentru stimularea receptorilor nociceptivi se pare că substanța specifică este bradikinina (L. Kruger, P. W. Mantyh, 1985).

În cadrul proceselor inflamatoare sau a stimulării nociceptive repetate apare o sensibilizare a nociceptorilor, ce devin receptivi la stimuli banali, care vor fi percepuţi ca durere. Sensibilizarea nociceptorilor este atribuită modificărilor chimice locale rezultate în urma leziunii tisulare. Aceasta cuprinde o componentă dependentă de inervaţia regiunii lezate, definită ca inflamaţie neurogenă şi o componentă datorită eliberării locale de substanţe endogene, care pot fi grupate în mai multe categorii.

— Ionii de K^{+}, ATP, H^{+}, Cl^{-};
— Grupul aminelor biogene: histamina, acetilcolina, serotonina;
— Peptide: bradikinina, substanța P, colecistokinin-like (CCK), bombesina, substanța K, tahikininele;
— Alte substanţe: prostaglandine, angiotensina, leucotrienele etc.

Acestea nu pot fi calificate ca algogene, nici intermediari obligatorii în transformarea acidului arahidonic din membranele celulare sub acțiunea ciclooxigenazei în prostaglandine și leucotriene. Aceste ultime substanțe, mediatoare ale inflamației, nu produc durere, dar accentuează descărcările în nociceptorii excitați de adevăratul algogen care este bradikinina. În plus, acționează asupra tonusului musculaturii netede, modifică permeabilitatea vasculară și chimiotactismul leucocitar (Kruger și Mantyh, 1985).

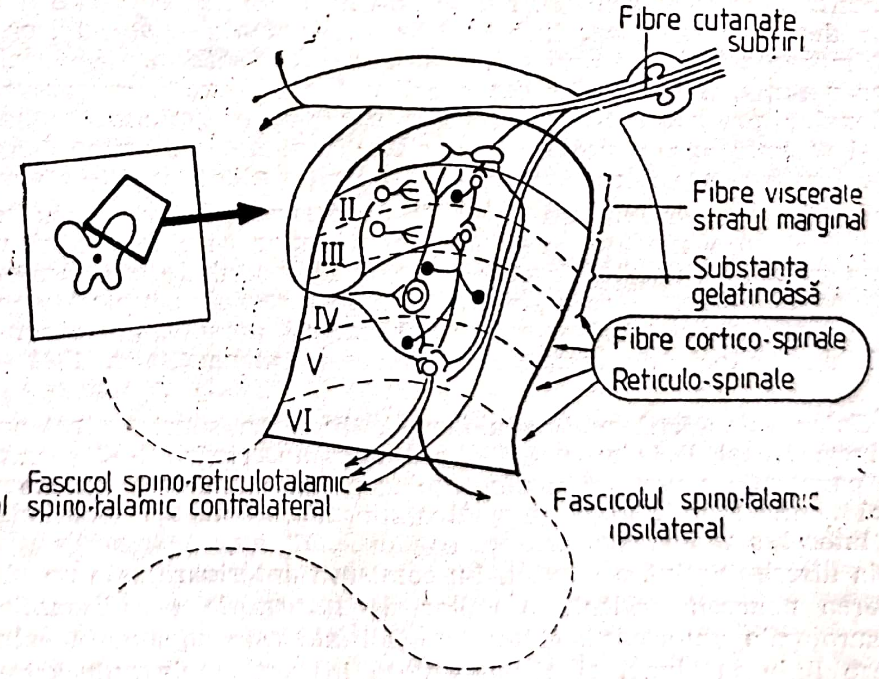
Ca neuromediator în sinapsa fibrei aferente periferice cu fibrele de transmisie medulară (tractul spinotalamic), s-a presupus că este substanța P. Aceasta a fost pusă în evidență în terminaţiile periferice ale neuronilor, în terminaţiile centrale ale fibrelor subțiri Aδ și c, și în ganglionul rădăcinii medulare dorsale în neuronii de tip beta (Coussins și Mahler, 1985). Această substanță se eliberează în lichidul cefalo-rahidian ca urmare a stimulării electrice intense a fibrelor periferice, dar nu și ca urmare a stimulării slabe, selective, a fibrelor mielinice groase. Eliberarea de substanță P este inhibată de administrarea concomitentă de morfină intratecal. Depleţia definitivă de substanță P din cornul medular posterior obținută experimental la animal prin administrare neonatală de capsaicină (substanță conținută în piper și boia) este urmată de tulburări în percepția nociceptivă, care însă nu este abolită. Sensibilitatea termică însă este complet abolită. Aceste date permit implicarea substanței P în mecanismul transmisiei nocicepției, fără a putea preciza cu siguranță rolul ei de neuromediator. Mai probabil că participă ca neuromodulator. În cornul medular posterior au fost puse în evidență și alte substanțe care coexistă cu substanța P și care ar putea avea același rol: vasoactive intestinal peptide (VIP), somatostatina, CCK, bombesin-like peptide și, mai nou, substanța K. Cu rol de neuromediator s-a presupus ca este și acidul L-glutamic, a cărui concentrație este crescută în ganglionul rădăcinii dorsale și în rădăcina dorsală (Duggan și Johnston, 1970) și care

Scanned with OKEN Scanner

excită neuroni din multiple regiuni ale sistemului nervos central. Alți neuromediatori potențiali ar fi: ATP, eliberat de aferențele periferice, prostaglandinele și prostaciclinele, dar pînă în prezent participarea lor în transmisia nocicepției este neclară. Neuropeptidele nu par să aibă profilul farmacologic necesar pentru a fi considerate neurotransmițători ai durerii. Par mai degrabă modulatori corelați cu neurotransmițătorii rapizi din prima sinapsă aferentă din cornul medular posterior. Aceste neuropeptide pregătesc nivelul bazal necesar pentru excitație în celulele postsinaptice și astfel determină promptitudinea răspunsului la adevăratul neurotransmițător (Kruger și Mantyh, 1985).

9.1.1.
Transmisia medulară

(A) *Joncțiunea medulară.* Axonul neuronilor nociceptivi periferici ajunge în canalul medular via rădăcina dorsală. În rădăcina dorsală fibrele algomediatoare se dispun lateral și periferic față de fibrele mielinizate. Această dispoziție permite efectuarea radiculotomiilor medulare selective în scop analgetic. Recent au fost puse în evidență fibre subțiri într-o proporție mare (40%) în rădăcina medulară ventrală (Coggeshall, 1980 — cit. Duggan, 1985) al căror rol în transmisia informației nociceptive nu este cunoscut. Cercetările mai vechi (Rexed, 1955 — cit. Arseni, 1983) au demonstrat o citoarhitectonică bine definită a cornului medular posterior, care este format din 10 lame cu caracteristici bine definite (fig. 9.1). Fibrele nociceptoare Aδ și c, înainte de a pătrunde în cornul posterior, se bifurcă, avînd traiect paralel și lateral față de cordoanele posterioare pe o distanță variabilă, de 1—2 segmente medulare, formînd tractul Lissauer (care poate fi interceptat neurochirurgical în tratamentul durerii), apoi intră direct în cornul dorsal, fibrele Aδ făcînd sinapsă în lamina Rexed-I, iar fibrele c în laminele II și III (ultimele alcătuiesc împreună substanța gelatinoasă Rollando). Neurotransmițătorul, după cum s-a arătat, nu este cunoscut.



AFERENTELE SENZITIVE IN CORNUL MEDULAR POSTERIOR
(J J Bonica 1977)

Fig. 9.1.

Scanned with OKEN Scanner

Şi fibrele mielinice groase, purtătoarele informaţiei tactile şi somestezice se bifurcă înaintea intrării în cornul medular posterior, însoţindu-l paralel pe o distanţă de 1—2 segmente, apoi intră în cornul posterior, făcînd sinapsă în laminele mai profunde ale acestuia — zonele Rexed IV—V, care formează împreună nucleul propriu al măduvei.

Nu s-a putut dovedi că celulele din laminele periferice I, II şi III Rexed, unde ajung aferenţele periferice ale nociceptorilor descarcă potenţial la nivel supraspinal. S-a evidenţiat însă existenţa a două tipuri de celule: în insulă (care se arborizează local) şi celule cu coadă (care trimit dendrite în lamina I) (Gobel, 1982 — cit. Duggan, 1985), care fac legătura dintre straturile superficiale şi profunde ale cornului medular posterior. Straturile mai profunde, (III—V) trimit dendrite şi stabilesc conexiuni cu substanţa gelatinoasă. Concluzia acestor studii este că informaţia nociceptivă se transmite pe o cale polineuronală în adîncimea cornului medular posterior prin intermediul neuronilor bipolari intercalari de la stratul periferic I, II şi III la straturile IV şi V. Începînd din laminele mai profunde (III—V), proporţia de neuroni care răspund exclusiv la stimuli dureroşi este foarte redusă în comparaţie cu neuronii excitaţi atît de stimuli nociceptivi, cît şi de stimuli senzoriali (neuroni multireceptivi). De la neuronii din straturile IV—V Rexed, unde se găsesc celule T (Trigger), porneşte calea de transmisie supraspinală a durerii — fasciculele spinotalamice. Cercetările de pînă acum nu permit o concluzie definitivă asupra modului în care informaţia nociceptivă este recunoscută şi transmisă supraspinal pînă devine percepţie dureroasă. Este posibil ca numărul redus de neuroni specifici pentru durere să fie suficient pentru transmisia informaţiei nociceptive. Neuronii multireceptivi din straturile profunde sînt implicaţi şi în formarea reflexelor spinale şi în controlul motilităţii făcut pe creier. Stimularea nociceptivă antrenează reflexe motoare şi simpatice la nivel spinal şi supraspinal (fig. 9.2). Este vorba de majoritatea reflexelor contrareglatoare ale sistemului nervos central (feedback negativ) al căror obiectiv este înlăturarea sau reducerea stimulului responsabil de producerea durerii (de exemplu mişcarea de retracţie, hiperemia reflexă a unui organ bolnav). Cele două reacţii pot fi totuşi neadecvate dacă acţionează asupra nociceptorilor sub forma unui feedback pozitiv: un spasm muscular reflex sau reacţii simpatice reflexe pot duce la rîndul lor la stimularea stucturilor nociceptive. Un astfel de cerc vicios poate antrena dureri cronice. Implicaţia terapeutică a înţelegerii acestui mecanism constă în întreruperea arcului reflex, paralel cu tratamentul antialgic general. Nu se ştie încă bine în ce condiţii reflexele fiziologice pot deveni patologice. Există date experimentale: stimularea nociceptorilor periferici musculari prin bradikinină antrenează o activare generalizată a motoneuronilor gamma, a muşchilor extensori şi flexori, excitarea ramurilor musculare şi a reflexelor proprioceptive poate să provoace o tonicitate musculară reflexă excesivă şi să antreneze o creştere a excitabilităţii nociceptorilor. Schema reflexului simpatic alterată poate fi responsabilă de apariţia algodistrofiilor simpatice reflexe.

Informaţia nociceptivă provenită de la organele interne este resimţită în teritoriul cutanat corespunzător metamerului medular care inervează visceral. Explicaţia convenţională a acestui fenomen constă în modul de conexiune intramedulară a aferenţelor senzitive. Această explicaţie a fost recent completată prin punerea în evidenţă a unor neuroni din ganglionul rădăcinii dorsale, ale căror dendrite inervează atît un teritoriu cutanat, cît şi un organ intern (Bahr, 1981 — cit. Duggan, 1985).

(B) *Calea spinală.* Axonii celulelor T, după un scurt traiect ascendent intracornual încrucişează linia mediană la comisura anterioară 1—2 segmente cranial de locul de penetraţie medulară a aferenţelor primare cu care fac sinapsă şi se situează apoi contralateral, în zona ventro-laterală medulară, formînd tractul spinotalamic lateral sau neospinotalamic (fig. 9.2). El este responsabil în principal de transmisia discriminativă a durerii. La comisura anterioară este un alt loc de elecţie întreruperea neurochirurgicală a căilor de transmisie a informaţiei nociceptoare — comisurotomia anterioară. O altă posibilitate este ca axonul celulelor T să nu încrucişeze linia mediană, ci să se situeze în cordoanele anterioare ale măduvei, de aceeaşi parte, formînd tractul spino-talamic anterior sau ipsilateral. În tractul spino-talamic lateral există o sistematizare somatotopică a fibrelor: fibrele cu originea cea mai caudală sînt situate cel mai lateral, fibrele cu originea mai rostrală sînt situate mai medial. Tractul spino-talamic lateral constituie un alt loc de intercepţie

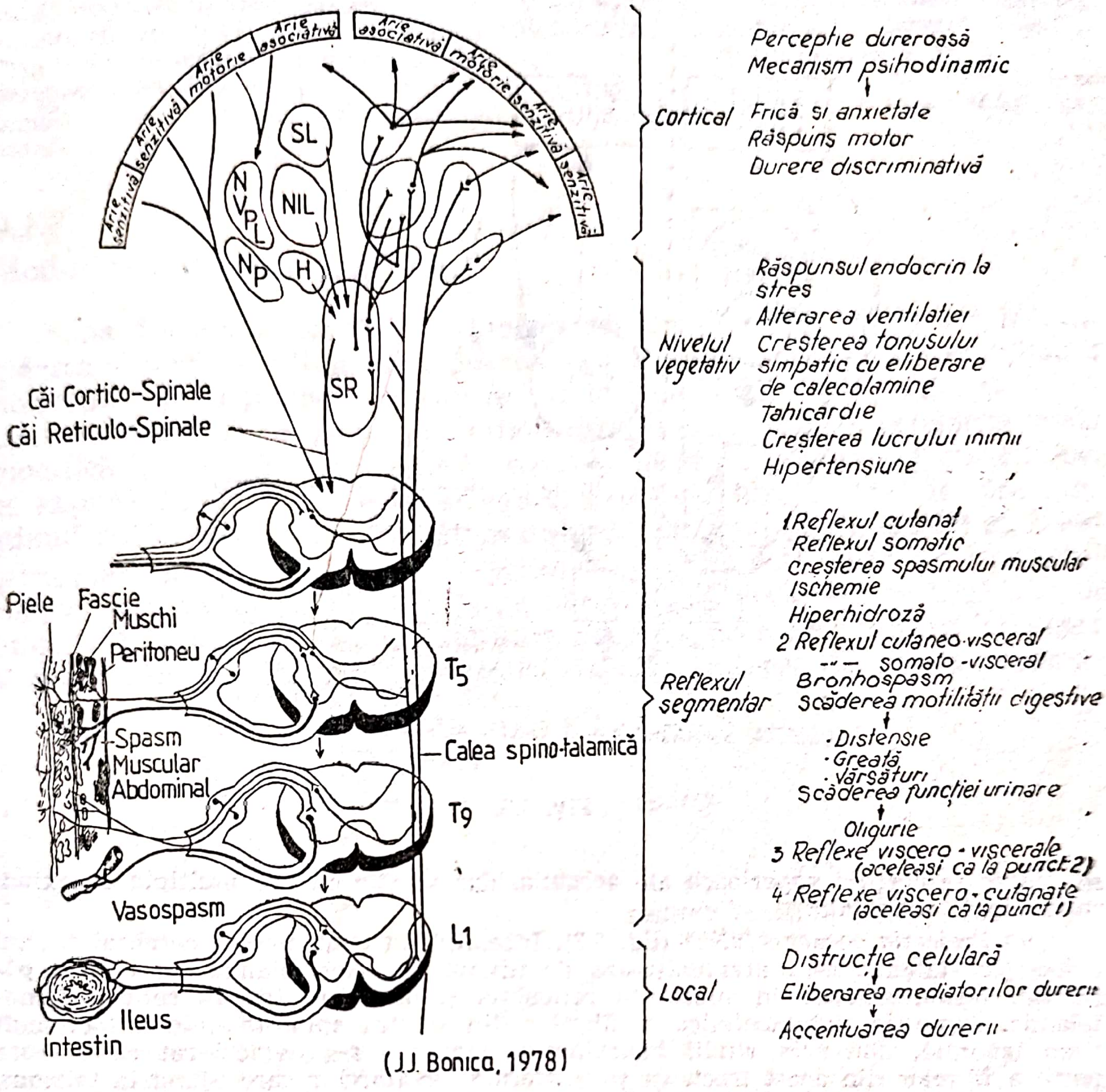


Fig. 9.2.

a căilor algomediatoare prin procedee neurochirurgicale — tractotomia laterală. Dispoziţia somatotopică amintită permite efectuarea tractotomiilor selective.

Fibrele tractului spino-talamic lateral respectă şi o sistematizare funcţională: fibrele sensibilităţii termice sînt situate dorsal, fibrele algomediatoare mai ventral, iar cele tactile cel mai ventral.

De la această regulă există excepţii care explică eşecurile tehnicilor neurochirurgicale lezionale cu scop analgetic practicate la nivel spinal (Arseni, 1983).

Axonii celulelor T au şi alte posibilităţi de transmisie ascendentă a informaţiei nociceptive: o cale multineuronală şi polisinaptică, mai slab dezvoltată la om în regiunea spinală şi mai evidentă în zona mezencefalodiencefalică. Este tractul spino-reticulo-talamic sau paleospinotalamic, care are multe conexiuni cu sistemul reticular şi a cărui proiecţie supraspinală este în sistemul limbic şi nucleii centroencefalici. Este mai veche filogenetic şi mediază durerea difuză, lentă. Nu mijloceşte localizarea temporo-spaţială a durerii, ci trăirea negativă şi reacţiile vegetative care o însoţesc.

Se mai descrie un tract spino-talamic medial, mai vechi filogenetic, denumit şi arhispinotalamic, care din punct de vedere funcţional este un sistem primitiv (Kerr, 1979 — cit. Arseni, 1983) şi care ar fi legat de medierea durerii lente. Nu

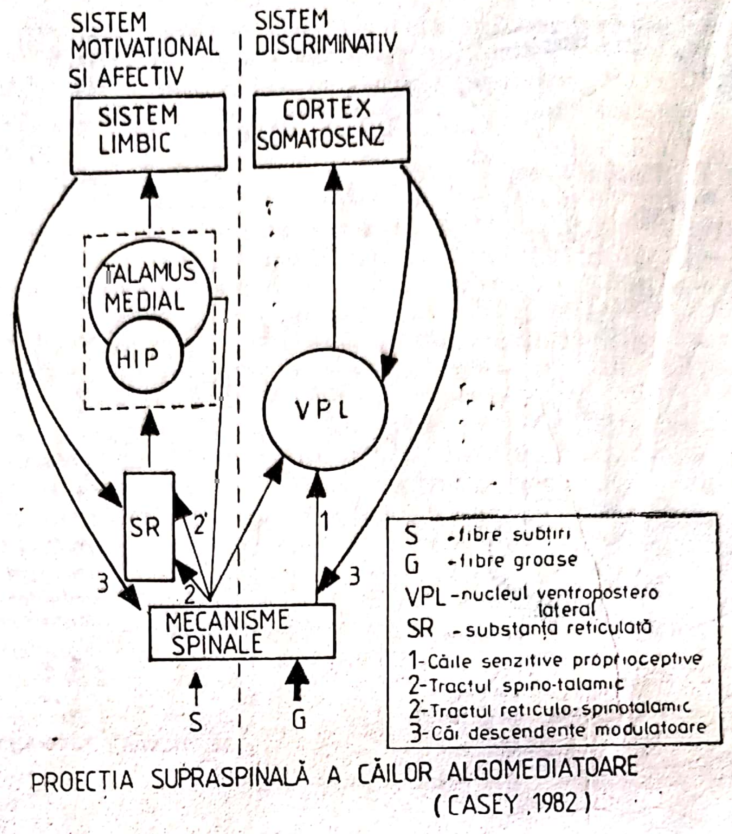


Fig. 9.3.

se cunosc proiecțiile superioare ale acestuia, dar se știe că are multiple conexiuni cu substanța reticulată.

(c) *Proiecția mezencefalică* (fig. 9.3). Începînd de la trunchiul cerebral tractul paleo-spino-talamic se individualizează de tractul neospino-talamic, pe care îl părăsește, făcînd sinapsă în substanța reticulată și devenind tractul reticulo-spino-talamic. Proiecția mezencefalică a fibrelor din tractul spino-talamic a fost mult timp ignorată, dar prin studii histochimice moderne s-a demonstrat că o mare parte a fibrelor din acest tract, ca și colaterale ale fibrelor care ajung la talamus, fac sinapsă în structuri mezencefalice, în special în zonele profunde ale coliculului superior (în principal fibre mecanoceptoare, care formează o imagine somatotopică coincizînd cu reprezentarea vizuală din zonele superficiale ale coliculului superior), în nucleii pretectali și parabrahiali. În acest tract predomină fibrele sensibilității tactile, dar importanța sistemului nociceptiv nu poate fi negată. Substanța cenușie periapeductală de exemplu joacă un rol primordial în modularea durerii. Neuronii reticulari au importanță în percepția durerii difuze, lente, nediscriminative, iar prin proiecțiile lor bulbare și medulare participă la răspunsul motor și vegetativ al organismului la trauma tisulară. Prin proiecția lor ascendentă în talamusul medial și hipotalamus și de acolo în sistemul limbic, se presupune că intervin în integrarea psiho-afectivă a durerii (Casey, 1982).

Tractul spinotalamic se proiectează preponderent în nucleii talamici ventro-postero-laterali și în general se admite că această proiecție, împreună cu cea corticală, participă la aspectul discriminativ al durerii.

(d) *Proiecția talamo-corticală.* Prin metoda potențialelor evocate și prin studii de degenerescență s-au putut stabili trei arii corticale senzitive:

— aria S_1 — girusul postcentral și lobul paracentral;

— aria S_2 — partea posterioară a marginii superioare a șanțului Sylvius;

— aria S_3 — neconfirmată unanim — fața medială a emisferelor cerebrale.

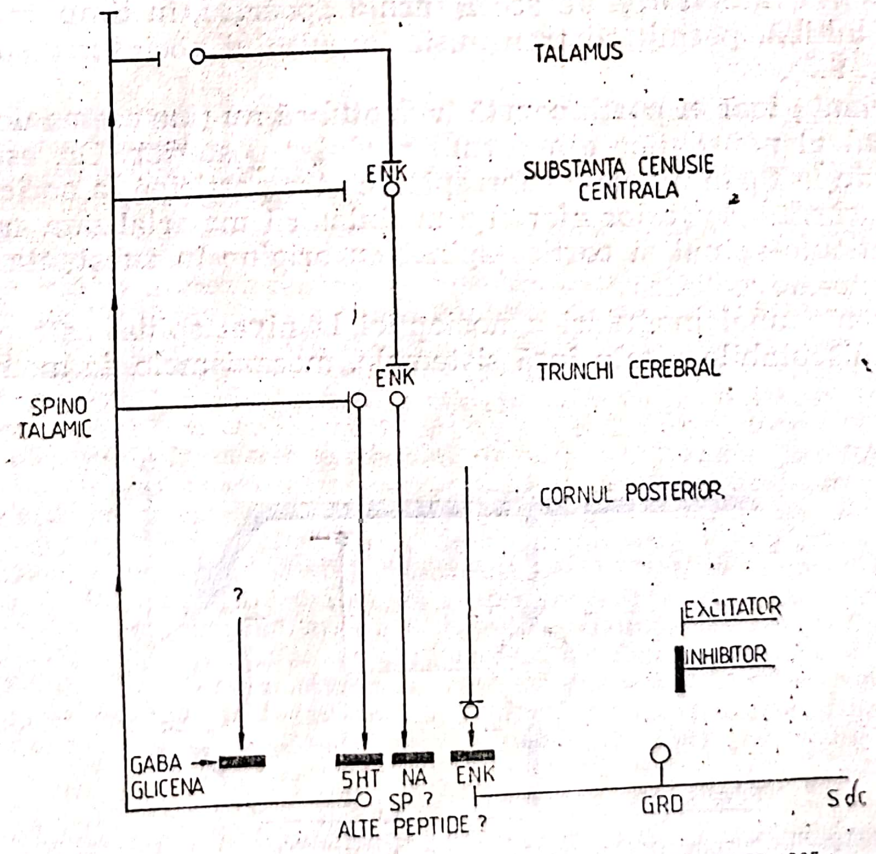
În general, proiecțiile corticale ale fibrelor algomediatoare cuprind structuri care fac parte atît din neo-, cît și din paleo, și arhicortex. Neocortexul participă la

Scanned with OKEN Scanner

componenta discriminativă a durerii (localizare temporo-spațială), în timp ce structurile vechi filogenetic (sistemul rinencefalic) intervin în evaluarea durerii, constituie substratul reacțiilor afective, emoționale, atît de important în durerea cronică. Prin strînsele legături cu hipotalamusul, talamusul, substanța reticulată din trunchiul cerebral participă la reacția vegetativă a organismului în contextul durerii. Sistemele arhi- și paleospinale constituie punctul nodal al căilor modulatoare ale durerii.

9.1.2.
Modularea durerii (fig. 9.4.)

Una din achizițiile foarte interesante ale ultimilor 20 de ani în elucidarea și deci în tratamentul durerii este faptul că transmisia impulsului nociceptiv de la periferie la centru nu se face simplu, proporțional cantitativ cu stimulul nociceptiv, ci suferă de-a lungul căilor ascendente unele modificări, modulări care ajung uneori pînă la inducerea analgeziei. Așa se explică de ce în cursul unei emoții intense, al unei stări de stres, un stimul nociceptiv nu este simțit ca durere, care însă apare o dată cu încetarea stării psihice limită. Acest mecanism pare să facă parte din contextul comportamentului de supraviețuire, permițînd individului să fugă sau să lupte în fața unei agresiuni puternice. Se pune problema rolului fiziologic al sistemelor modulatoare ale durerii: în diferențierea stimulilor nocicep-



(Modificat după M J COUSSINS, L E MATHER, 1985)

Fig. 9.4.

tivi de alți stimuli senzoriali, mai probabil în reacția de apărare a organismului, cînd sistemul s-a dovedit a fi activat. În mod cert, rolul lui nu este inducerea analgeziei în toate condițiile, știut fiind că durerea, la fel cu alte informații exterioare, contribuie la menținerea integrității organismului.

Calea algomediatoare este o cale polisinaptică, deci oferă multiple posibilități de modulare, dar cea mai importantă rămîne cea din cornul medular posterior, din substanța gelatinoasă, unde nocicepția este încă bine individualizată de celelalte senzații somatice. Această nouă perspectivă de înțelegere a durerii a fost deschisă în 1965 prin enunțarea de către Melzak și Wall a teoriei porții, teorie care are meritul de a evidenția în principiu existența unui sistem de control al influxului nociceptiv în măduvă.

Teoria porții presupune existența unui neuron multireceptiv (care centralizează atît informația nociceptivă cît și de altă natură) în nucleul propriu al măduvei, care ar fi determinant în transmisia durerii. Acest neuron, numit neuronul T (Trigger), constituie originea tractului spino-talamic. El face sinapsă cu fibrele periferice subțiri Aδ și c, prin intermediul neuronilor intercalari, precum și cu fibrele groase, mielinice, somato-senzitive, informația nociceptivă propagîndu-se ascendent cînd stimulul algogen atinge un anumit prag. Impulsul nervos spre neuronul T este supus unei inhibiții presinaptice în substanța gelatinoasă prin intermediul neuronilor intercalari numiți neuroni SG. Aferențele mielinice excită sinapsa inhibitorie, de aceea închid „poarta“, în timp ce aferențele subțiri o inhibă, permițînd transmisia impulsului nociceptiv spre neuronul T (fig. 9.5).

Deficiența teoriei porții constă în faptul că nu ține seama de controlul supraspinal al neuronilor din cornul medular posterior. Or, este dovedit faptul că de la toate nivelele supraspinale care participă la nocicepție converg spre cornul posterior eferențe modulatorii materializate anatomic în tractul reticulo-spinal și cortico-spinal cu origine în substanța reticulată mezencefalo-diencefalică.

Existența unei modulări a nocicepției la nivel spinal este astăzi bine stabilită; discutabile rămîn însă sistemele, mecanismele de modulare. De-

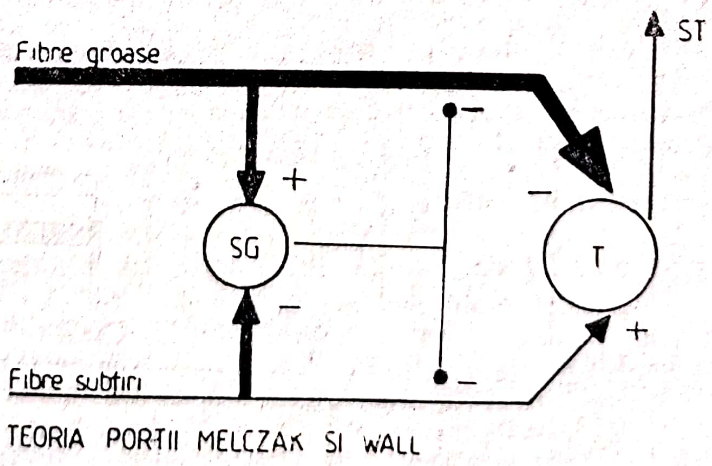


Fig. 9.5.

scrierea teoriei porții a deschis calea cercetării in direcția elucidării acestor mecanisme. Rezultatele cercetărilor experimentale și a datelor de neurofiziologie modernă permit conturarea încă imprecisă a mai multor mecanisme de modulare. Cercetările asupra modulării durerii s-au făcut în 2 mari direcții: studii neurofiziologice de stimulare periferică sau centrală a unor zone ale sistemului nervos (SPA — stimulation produced analgesia), cu efect de inhibiție asupra nocicepției și studiul neuropeptidelor prezente în cornul medular posterior, cu rol în modularea nocicepției.

9.1.3. Stimularea periferică

Tehnici de analgezie prin stimulare periferică a unor fibre nervoase sînt cunoscute de milenii: acupunctura, termocoagularea unor zone dureroase, aplicarea ventuzelor. Teoria porții oferă o bază de înțelegere, de explicare a acestor tehnici. Modern, se aplică stimularea prin curent electric cu anumiți parametri, știut fiind că fibrele subțiri și cele groase răspund diferit în funcție de parametrii de stimulare stabiliți (fibrele mielinice pot fi stimulate cu un curent electric cu frecvență de peste 50 Hz și amplitudinea undei de 2—100 μsec în mod uzual între 50 și 100 Hz, 50—80 μsec, iar fibrele subțiri Aδ, c, pot fi stimulate cu un curent electric cu frecvență sub 20 Hz și amplitudinea undei peste 200 μsec.).

(a) Transmisia unui stimul nociceptiv poate fi inhibată prin stimularea prealabilă a fibrelor mielinice din același teritoriu de inervație. Această inhibiție se observă și la stimularea coloanei medulare dorsale, care este alcătuită mai ales din aferențe senzitive cutanate (Lindblom și col., 1977 — cit. Duggan, 1985). Spinalizarea temporară a animalului nu modifică analgezia, ceea ce permite concluzia că mecanismul de modulare este strict spinal. Acest mecanism nu este cunoscut, se presupune însă că neuronii din cornul medular posterior sînt hiperpolarizați pentru mai mult de 100 m/sec după o scurtă perioadă de stimulare a fibrelor mielinice aferente (Price și col., 1971 — cit. Duggan, 1985), ceea ce explică lipsa de răspuns la stimulul nociceptiv. Stimularea repetitivă va menține depolarizarea acestor neuroni, făcînd imposibilă pentru o mai lungă perioadă de timp transmiterea informației algogene. Acest mecanism pare să joace rol în recunoașterea stimulilor nociceptivi, dar și în inducerea analgeziei. O altă explicație a acestei analgezii ar fi eliberarea de acid gammaaminobutiric (GABA) în cornul medular posterior în urma stimulării coloanei dorsale medulare. GABA se eliberează din sinapsele axonice ale aferențelor musculare Ia și mediază inhibiția presinaptică a acestor fibre. Bicuculina, antagonistul GABA, blochează acest efect, în timp ce tetrahidroizoxazol/5,4-c/piridina, agonistul GABA dă analgezia (Hill și col., 1981 — cit. Duggar, 1985). Importanța acțiunii modulatoare a fibrelor mielinice asupra influxului nociceptiv este evidențiată de faptul că distrugerea populației mielinice a unui nerv (ca în zona Zoster, unde virusul alterează teaca de mielină a fibrelor nervoase) este urmată de durere intensă, de lungă durată, pînă la refacerea acestor fibre. Proporționalitatea fibrelor subțiri și groase într-un nerv este deci implicată în producerea durerii.

(b) Excitarea în mod continuu a fibrelor subțiri determină la animalul de experiență deprimarea reflexului spinal (Chung și col., 1983 — cit. Duggan, 1985). Această inhibiție a fost blocată de naloxon, ceea ce indică intervenția mecanismului endorfinic.

9.1.4. Stimularea structurilor cerebrale

Stimularea unor arii cerebrale induce de asemenea inhibarea transmiterii ascendente a stimulului nociceptiv prin inhibarea neuronilor din cornul medular posterior. Aceste arii cerebrale sînt: substanța cenușie periapeductală, rafelul median, și ariile reticulare laterale ale trunchiului cerebral (Willis, 1982; Fields, 1978 și Bashaum, 1978 — cit. Duggan, 1985) și se numesc arii de analgezie produsă prin stimulare (stimulation-produced analgezia — SPA). Toate aceste arii pot fi excitate direct prin stimularea electrică și prin injectare de morfină sau enkefaline, sau indirect, prin stimuli nociceptivi sau banali provenind de la periferie. Sistemul inhibitor descendent, cu origine în substanța cenușie periapeductală este bine studiat, efectele stimulării acestuia fiind următoarele:

— inhibiția descărcărilor neuronilor din cornul posterior, activați prin stimuli dureroși;

— alterarea răspunsului la durere (hipoalgezie);

— activarea unei proiecții a nucleilor rafeului median, care participă la primele două efecte printr-un sistem descendent serotoninergic și peptidergic și activarea unei căi cu originea în *locusul coeruleus*, mediată adrenergic.

Faptul că stimularea electrică sau cu doze mici de morfină injectate în anumite zone determină inducerea analgeziei, precum și demonstrarea că locurile unde această analgezie se poate instala sînt aceleași cu zonele de maximă concentrare a receptorilor opiacei din sistemul nervos central, au făcut să se presupună că stimularea directă a structurilor cerebrale determină analgezie prin mecanism opiaceu. Acest fapt a fost infirmat de multe studii care au arătat că administrarea de naloxon pe cale generală nu poate bloca totdeauna analgezia indusă. Deci, există cel puțin 2 mecanisme de inducere a analgeziei prin stimulare centrală: unul opiaceu și altul de altă natură. În 1985, Liebeskind și col. arată că în substanța cenușie periapeductală există 2 zone de SPA vecine una cu alta, una care acționează prin mecanism morfinic, situată ventral și alta care acționează prin alt mecanism, situată dorsal.

Studii experimentale amănunțite cu stimulare indirectă a structurilor cerebrale de SPA prin stimuli dureroși au dus la rezultate foarte interesante; zona centrală și mediatorul eliberat implicați în inducerea analgeziei depind de caracteristicile stimulului nociceptiv aplicat. Liebenskind (1985) arată că, aplicînd în aceeași regiune anatomică un stimul nociceptiv (excitarea electrică a piciorului unui șobolan) diferit ca intensitate și durată, se obține analgezie atît prin mecanism opiaceu, cît și neopiaceu. De exemplu: (1) aplicînd un curent electric de 2,5 mA timp de 4 minute, continuu, pe piciorul șobolanului, obține analgezie neafectată de naloxon; (2) același curent, aplicat intermitent, timp de 1 secundă, la fiecare 5 secunde, pe o perioadă de 20 de minute, induce analgezie de tip morfinic, blocată de naloxon; (3) reducînd intensitatea stimulului electric care determină analgezie neopiacee — 1 minut, 2,5 mA sau 4 minute 1,5 mA, aplicat continuu, se obține analgezie de tip opiaceu.

Aceste modalităţi de obţinere a analgeziei de tip opiaceu duc la apariţia toleranţei şi a toleranţei încrucişate cu morfina, în timp ce analgezia de tip neopiaceu nu dă toleranţă şi nici toleranţă încrucişată cu morfina. Faptul că analgezia neopioidă prin stimulare periferică este blocată de rezerpină, a făcut să se presupună că mediatorul ei este o monoamină. S-a presupus că este histamina, deoarece un H_1 antihistaminic şi agenţi depletori de histamină reduc acest tip de analgezie. Deoarece această analgezie nu pare să dea toleranţă şi nu este însoţită de efectele secundare ale opiaceelor, înţelegerea mecanismelor ei are o mare importanţă pentru tratamentul durerii.

În ciuda neuromediatorului comun (enkefalinele), cele două tipuri de analgezie indusă prin stimulare de tip opiaceu diferă. Sursa peptidelor opioide care mediază analgezia pare să fie diferită (Liebeskind, 1985). Analgezia prin stimulare periferică continuă nu este afectată de hipofizectomie şi adrenalectomie, în opoziţie cu analgezia prin stimulare intermitentă. Enakefalinele cu rol de neuromediatori par să fie de origine centrală în primul tip de analgezie şi de origine suprarenală în al doilea tip. Nici structurile cerebrale care intervin în aceste tipuri de analgezie nu sînt aceleaşi. În timp ce analgezia prin stimulare periferică de tip opioid continuu şi intermitent şi neopioid sînt blocate de transsecţiunea măduvei, analgezia de tip opioid intermitent este blocată de decerebrarea mediocoliculară, ceea ce indică participarea corticală.

În concluzie, fie stimularea directă, fie stimularea indirectă a unor structuri ale sistemului nervos central supramedular induc analgezie. Mediatorii participanţi sînt diferiţi: substanţe opioide şi altele. Cele două sisteme modulatorii sînt paralele şi complementare; nu au o activitate tonică permanentă, ci sînt activate de anumite condiţii sau metode antialgice.

Analgezia de tip opiaceu în urma stimulării structurilor cerebrale mezencefalice nu este un fenomen singular, fiind însoţită de creşterea debitului cardiac, de creşterea fluxului sangvin în teritoriul muscular şi reducerea lui în teritoriul cutanat (Duggan şi Morton, 1983 — cit. Duggan, 1985). Asocierea efectelor centrale (analgezie) cu cele periferice se înscrie în cadrul reacţiei organismului la stres. Ameliorarea circulaţiei musculare şi deci a performanţei musculare permite individului răspunsul motor adecvat în contextul analgeziei temporare.

9.1.5.
Mediatorii chimici implicaţi în modularea durerii

(A) *Peptide opioide.* După prima lor menţionare în 1975 de Hughes, au fost descoperite o mulţime de peptide opiacee denumite cu un termen generic „endorfine". Ele pot fi clasificate în funcţie de precursorul lor molecular în trei grupe (Hughes, 1983 — cit. Duggan, 1985):

1) *Grupul opiomelanocortin* — care include beta-endorfina. Molecula precursoare dă naştere de asemenea ACTH şi MSH de tip alfa şi beta.

2) *Grupul dynorfin* — care include dyprenorfina şi leuenkefalina.

3) *Grupul proenkefalin,* care include metenkefalina.

Ulterior au fost descriși și receptorii opiacei, care sînt locuri specifice de legare a endorfinelor. Pînă acum s-au descoperit 5 tipuri de receptori opiacei (μ, δ, k, γ, ε), din care 3 au o mare importanță (μ, δ, κ). Receptorul μ este locul de acțiune al morfinei, ligantul natural fiind neprecizat; receptorul δ are afinitate pentru metenkefalină, iar receptorul k pentru dynorfină (Paterson, Robson, Kosterlitz, 1983).

Naloxonul, antagonist opiaceu pur, are afinitate pentru receptorii μ în principal dar și pentru δ și mai puțin pentru k. Afinitatea pentru receptorii μ și k o are antagonistul opiaceu benzomorfan. Cele trei clase de receptori sînt răspîndite în sistemul nervos central în cantitate mai mare în cornul medular posterior (substanța gelationoasă), substanța cenușie periapeductală, zonele reticulare laterale, *locus coeruleus*, nucleii paraventriculari, talamusul medial, sistemul limbic, hipotalamusul și neurohipofiza. Acestea sînt zonele care participă la transmisia și modularea impulsului nociceptiv și la integrarea lui în percepția dureroasă. Analgezia este mediată în principal prin intermediul receptorilor μ. Prin tehnici de imunofluorescență s-au putut diferenția două sisteme endorfinice. Unul, reprezentat de enkefaline (pentapeptide) este situat în regiunile inferioare ale mezencefalului și în măduvă. Enkefalinele sînt neurotransmițători, fiind conținute în fibrele interneuronale; ele acționează rapid, o perioadă scurtă de timp. Locul de acțiune este cornul medular posterior, unde inhibă eliberarea substanței P din aferențele nociceptive. Se pare că acționează prin inhibiție presinaptică.

S-a descris o cale descendentă enkefalinergică, cu origine în nucleii rafeului median, cu rol în modularea durerii (Mökfelt și col., 1979 — cit. Terenius, 1982). Enkefalinele sînt eliberate în urma stimulării algice periferice. Efectul lor este antagonizat de naloxon. Ele nu modifică răspunsul motor al organismului.

Spre deosebire de enkefaline, dynorfina administrată în măduvă prin metode iontoforetice determină o inhibiție a reflexelor motorii și aceeași analgezie ca enkefalinele. Antagonistul electiv este benzomorfanul. De fapt, după stimulare periferică în sistemul nervos central se eliberează un amestec de opioide: metenkefalină, leuenkefalină și dynorfină (Nyberg, și col., 1983 — cit. Duggan, 1985), acțiunea selectivă a unei singure substanțe putînd fi pusă în evidență numai prin studii experimentale.

Rolul sistemelor supraspinale de control al durerii mediată de opiacee este important pentru mecanismul de acțiune analgetică a morfinei. Morfina acționează asupra receptorilor opiacei din substanța gelatinoasă, dar acesta nu este singurul loc de acțiune, deoarece efectul analgetic al morfinei este redus după transsecțiunea medulară, ca și după depleția medulară de serotonină. Acest fapt face să se presupună că morfina acționează și prin activarea unei căi modulatoare descendente, fie enkefalinergică, fie serotoninergică.

Mai mult, recent studiile asupra sistemului opioid endogen și a medicației opioide au arătat implicarea acestora în apariția unor afecțiuni psihice (schizofrenia — care poate uneori fi tratată prin administrare de naloxon, alteori prin administrare de endorfină). Durerea cronică, prin depleția de serotonină din sistemul nervos central, influențează asupra stării de somn a bolnavilor, asupra toleranței la durere, asupra statusului psihic (depresie), asupra apetitului și tranzitului intestinal. Aceste două

exemple indică prezența unui substrat biochimic al modificărilor psihice și fiziologice care apar la bolnavii cu durere cronică. Rezultatul cunoașterii lor este dezvoltarea metodelor terapeutice care li se adresează. De exemplu, medicația cu antidepresive triciclice, specifică pentru receptorii serotoninergici, nu numai că diminuă intensitatea tulburărilor vegetative, dar ameliorează statusul psihic și reduce intensitatea durerii (Sternbach, 1976 — cit. de Arseni și Cristescu, 1983).

(B) *5-Hidroxitriptamina (serotonina).* Serotonina joacă un rol oarecum paradoxal în medierea și modularea durerii; în timp ce în periferie este o substanță care sensibilizează nociceptorii, eliberată din fasciculele descendente, în cornul medular posterior este antalgică. Originea fasciculelor descendente serotoninergie este în nucleii rafeului median din trunchiul cerebral (Dahlström și Fuxe, 1964 — cit. Duggan, 1985). Fibrele serotoninergice fac sinapsă cu neuronii din substanța gelatinoasă. Se presupune că această cale este activată prin administrare de morfină. Stimularea electrică directă și periferică a nucleilor rafeului determină activarea acestei căi și eliberarea de serotonină în zonele superficiale ale cornului medular posterior, unde prin acțiune postsinaptică inhibă transmiterea stimulului nociceptiv. Antagoniștii serotoninei (acidul lisergic dietilamid (LDS-ul) și metilsergidul) blochează efectul antalgic al stimulării periferice prin stimulii algogeni.

(C) *Noradrenalina* acționează ca și serotonina. Administrată prin micropipete în cornul medular posterior, s-a dovedit cel mai puternic inhibitor al transmisiei impulsului nociceptiv (Headley și col., 1978 — cit. Duggan, 1985). Se descrie o cale descendentă adrenergică cu originea în *locus coeruleus* (în punte), arie bogată în receptori opiacei. Substanțele opioide hiperpolarizează acești neuroni (Henderson, 1983), în timp ce clonidina îi deprimă și reduce hiperexcitabilitatea acestor celule în cursul fenomenelor de sevraj. Diferitele studii făcute asupra rolului modulator al căii adrenergice nu au dat rezultate convergente, nu toți autorii admițînd că un alfa-antagonist blochează efectul antalgic al noradrenalinei.

(D) *Aminoacizii.* În măduvă, glicina și GABA au efect inhibitor asupra transmisiei nervoase. Efectul lor este blocat de stricnină și respectiv de bicuculină. Recent s-a demonstrat că GABA mediază inhibiția transmiterii informației dureroase prin stimulare a cordoanelor posterioare. Prin această inhibiție mediată de GABA s-ar putea explica teoria porții în cazul în care această substanță ar acționa presinaptic (fig. 9.5.).

Medicația antalgică acționează asupra sinapselor căii algomediatoare, întrerupînd transmiterea ascendentă a stimulilor nociceptivi sau blocînd excitarea nociceptorilor. Această acțiune se exercită prin blocarea neurotransmițătorilor de-a lungul căii algomediatoare la diverse nivele, în funcție de substanța utilizată. În mod sintetic Terenius în 1981 (cit. de Arseni și Cristescu, 1983) descrie astfel bazele anatomice și biochimice ale tratamentului antalgic.

a) *Terminații nervoase libere.* Substanțele algogene incriminate că acționează la acest nivel sînt: bradikinina, a cărei acțiune este facilitată de alți produși endogeni eliberați în urma stimulării nociceptive: serotonină, histamină, acetilcolină, prostaglandinele ș.a. Prostaglandinele apar ca rezultat al eliberării precursorilor fosfolipidici din membrana celulară. Acidul arahidonic, precursorul principal, sub acțiunea ciclooxigenazei dă

Scanned with OKEN Scanner

naștere endoperoxizilor și prostaglandinelor PGE_1, PGE_2, PGE_3 și prostaciclinei. Agenții terapeutici care acționează la acest nivel sînt:

— antiinflamatoarele antialgice nesteroide, avînd ca prototip aspirina, care blochează acțiunea ciclooxigenazei;

— antiinflamatoarele steroide, care inhibă acțiunea fosfolipazei A_2, blocînd formarea de acid arahidonic din fosfolipidele membranei celulare.

b) *Fibrele nervoase aferente.* Ținta biochimică este presupusa substanță P, asupra căreia acționează antalgicele locale.

c) *Sistemele modulatoare spinale și cerebrale* au ca țintă terapeutică biochimică endorfinele, serotonina și noradrenalina care inhibă transmisia stimulului nociceptiv în cornul medular posterior. La acest nivel acționează morfina și anestezicele locale, psihotropele (tabelul 9.I).

TABELUL 9.I

Procedee analgezice adresate sistemului nervos (modificat după Foley, 1985)

Locul de acțiune	Procedeul		
	Neurochirurgie lezională	Neurostimulare	Farmacologie
Nerv periferic	Neurotomie	Stimulare electrică transcutanată	Anestezic local
Rădăcina nervoasă	Rizotomie	—	Anestezic local Neurolitic
Măduva spinării	Tractotomie Lissauer Cordotomie Mielotomie anterioară	Stimularea coloanelor dorsale	Administrarea intrarahidiană sau peridorsală de anestezic local sau opiaceu
Trunchiul cerebral	Tractotomie mezencefalică	Stimulare periapeductală	Opiacee administrate intraventricular
Cortex	Cingulotomie Lobotomie prefrontală	—	Psihotrope
Hipofiză	Hipofizectomie	—	Hipofizectomie chimică

9.2.
Etiopatogenia durerii neoplazice

Pentru o cît mai bună înțelegere a simptomului *durere,* care afectează o mare parte a bolnavilor neoplazici și pentru instituirea unui tratament antalgic corespunzător, în mod artificial, didactic, bolnavii pot fi încadrați în 5 tipuri diferite (Foley, 1986) (tabelul 9.II).

TABELUL 9.II

Tipurile de bolnavi cu durere datorată bolii canceroase (Foley, 1986)

I	Bolnavi cu durere acută asociată bolii canceroase (a) Asociată cu metodele de diagnostic al bolii (b) Asociată cu metodele terapeutice (chirurgie, chimioterapie, iradiere)
II	Bolnavi cu durere cronică asociată bolii canceroase (a) Asociată cu progresiunea bolii (b) Asociată cu terapia oncologică (chirurgie, chimioterapie, iradiere)
III	Bolnavi cu durere cronică precedentă și durere cronică datorată bolii canceroase
IV	Bolnavi cu dependență psihică de opiacee preexistentă bolii canceroase și cu durere cronică datorată bolii canceroase (a) Implicați în consumul ilicit de drog (b) Bolnavi sub tratament de dezintoxicare cu metadonă (c) Cu antecedente de abuz de medicamente
V	Bolnavul muribund cu durere datorată bolii canceroase

Grupul I — Bolnavi cu durere acută datorată bolii canceroase. Istoricul acestui simpton este bine precizat cînd este de dată recentă; durerea este însoțită de hiperactivarea sistemului vegetativ.

Acest grup se poate divide, la rîndul lui, în două subgrupe, în funcție de etiologia durerii.

I/a — durerea datorată tumorii maligne este primul simptom al bolii; pentru aceasta se adresează medicului și determină diagnosticarea afecțiunii. Reapariția durerii în cursul bolii sau după tratament semnifică revenirea bolii. Diagnosticarea cauzei durerii pune adesea probleme medicului, dar tratamentul etiologic înlătură prompt acest simptom.

I/b — durerea asociată tratamentului bolii neoplazice, de exemplu la bolnavii operați, la bolnavi după chimioterapie (care fac ulcerații orale, mialgii) durerea este ușor de definit, are durată limitată și posibilități bune de tratament.

Grupul II — durerea cronică în cancer.

Acest grup este alcătuit de bolnavi cu durere cronică în cursul evoluției bolii canceroase. Diagnosticul, ca și tratamentul sînt dificile. Acești bolnavi pot fi cuprinși în două subgrupe:

II/a — bolnav cu durere cronică, datorată extensiei tumorale, caracteristică carcinoamelor pancreatice, metastazelor osoase, sindromului Pancoast-Tobias. Intensitatea durerii este crescîndă ca urmare a infiltrării tumorale a țesuturilor adiacente. Tratamentul este complex, presupune un arsenal terapeutic divers: terapie antitumorală, tratament antalgic medicamentos pe cale generală, blocaje de nervi, psihoterapie. Succesul acestui tratament este variabil. Cînd terapia antitumorală rămîne fără succes, se face apel la celelalte mijloace antialgice.

II/b — bolnavi cu durere cronică asociată cu tratamentul cancerului: durere postoperatorie cronică (postmastectomie, posttoracotomie, postamputație, după disecția gîtului).

Grupul III — bolnavi cu durere cronică preexistentă, asociată cu durere datorată bolii canceroase. Antecedentele algice ale unor bolnavi se datoresc altor cauze, însă statusul lor psihic este modificat. Supraadăuga-

rea durerii datorată neoplaziei crește mult riscul decompensării funcționale a acestor bolnavi. Tratamentul este dificil.

Grupul IV — bolnavi care au consumat sau consumă droguri și la care apare durere cronică datorită neoplaziei. Această categorie de persoane constituie o problemă socială serioasă în alte țări, cu amploare mai mult sau mai puțin importantă. Și acest grup de bolnavi se poate divide în trei subgrupe:

IV/a — bolnavi implicați în prezent în consumul ilicit de opiacee;
IV/b — bolnavi sub tratament de dezintoxicare cu metadonă;
IV/c — bolnavi cu antecedente de abuz de opiacee.

Datorită problemelor de toleranță, dependență fizică și mai ales dependență psihică de opiaceu, terapia durerii cronice în aceste cazuri este și mai dificilă.

Grupul V — bolnavi în ultima fază de evoluție a bolii neoplazice, care suferă de durere. Aceștia trebuie tratați în așa fel, încît să li se reducă suferința. Decăderea fizică, lipsa de speranță, factorii socio-economici agravează componenta psihică a suferinței.

Durerea acută este caracterizată de un model temporal bine definit: este însoțită de semne și simptome ale bolii de bază și asociată cu hiperactivarea sistemului vegetativ.

Durerea cronică este definită ca o durere care persistă mai mult de 6 luni, cu un model temporal mai puțin conturat, cu debut insidios. Cu timpul are loc o adaptare a sistemului nervos vegetativ și bolnavii nu mai manifestă semnele caracteristice durerii acute.

Specifice pentru durerea cronică sînt modificările psihice pe care le induce, modificări comportamentale, ale stilului de viață, ale posibilităților funcționale și în final ale personalității. Multe studii au încercat să evalueze contextul psihologic care influențează severitatea durerii la bolnavii neoplazici și se poate afirma că la acești bolnavi în stadii avansate factorii menționați accentuează puternic durerea. Pierderea speranței de vindecare, teama de moarte și întreg contextul socio-economic în care trăiește bolnavul, concură la „suferința totală“ și exacerbează durerea. Durerea cronică este foarte individualizată, depinzînd de o mulțime de factori: educație, cultură, mediul social, motivație, precum și de dispoziția psihică momentană a individului. Această puternică integrare corticală cu răsunet comportamental trebuie avută în vedere în tratamentul durerii. Din acest punct de vedere se poate face o netă diferențiere între durerea acută și cea cronică, prima mult mai puțin grevată de aura psihică decît a doua, iar în contextul suferinței cronice trebuie individualizată categoria de bolnavi cu durere datorată proceselor maligne, cantitativ și calitativ cea mai invalidantă.

Identificarea aspectelor fizice și psihice ale durerii este esențială în stabilirea tratamentului (fig. 9.6).

Durerea cronică duce la o deteriorare progresivă a individului prin alterarea somnului și a apetitului și nu rareori ca urmare a medicației excesive. Mai mult, se pare că durerea cronică scade pragul percepției dureroase și a toleranței la stimulii nociceptivi, posibil prin reducerea endorfinelor care s-au dovedit că au o concentrație mai scăzută în lichidul cefalorahidian al acestor bolnavi (Bonica, 1982). Majoritatea bolnavilor cu durere cronică suferă modificări emoțional-afective și de comportament.

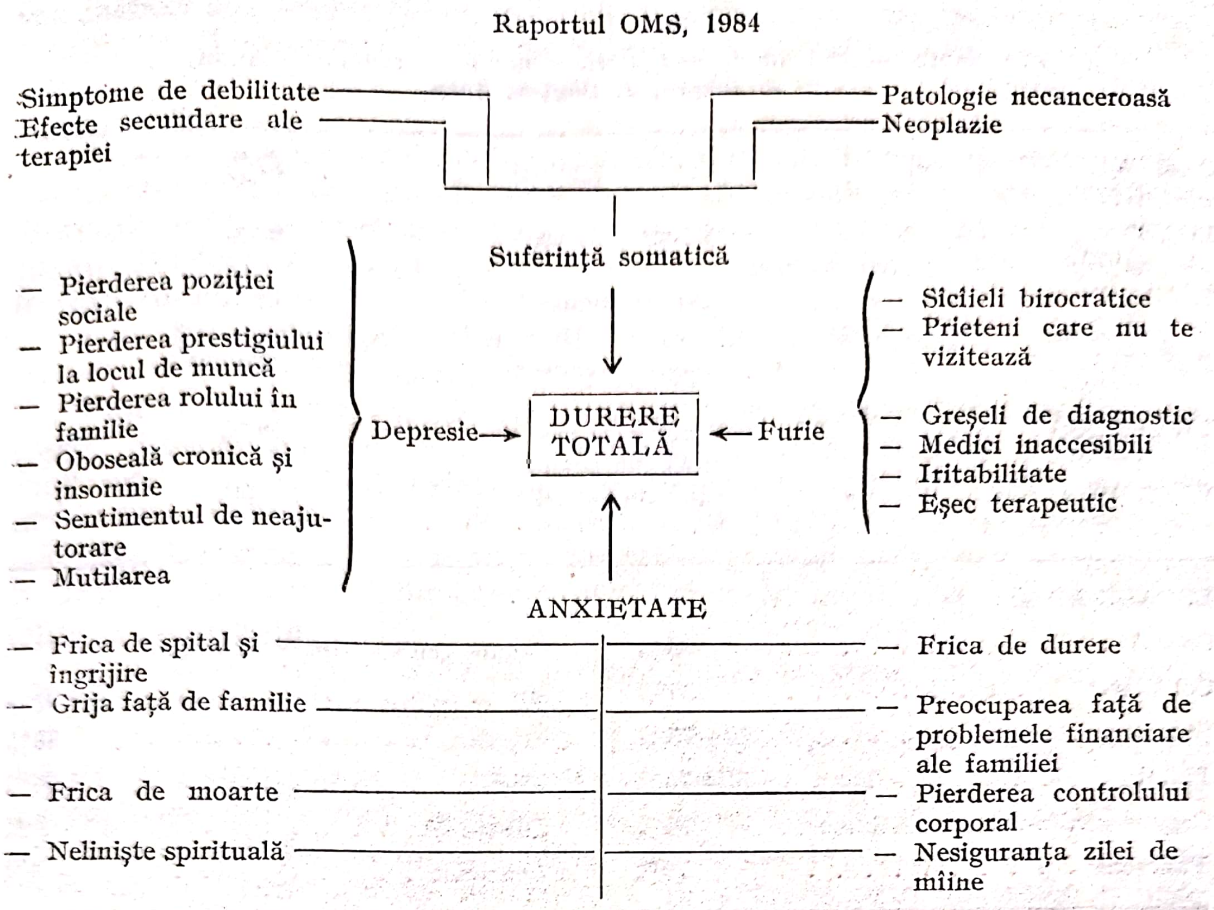


Fig. 9.6.

Ei sînt anxioși, depresivi, ipohondri, preocupați exclusiv de propria lor suferință și neglijează orice alte probleme în afara propriei boli. Acest context al modificărilor psihologice denumit de Pilowsky „comportament anormal în cursul bolii" este mai caracteristic bolnavilor cu durere cronică, decît cu alte suferințe. Ca o consecință a debilității fizice și a alterării psihice, la bolnavii cu durere cronică se constată o reducere a activității sociale. Această circumstanță patologică trebuie considerată ca o problemă serioasă de sănătate. Contextul psiho-afectiv al acestor bolnavi se ameliorează simțitor o dată cu combaterea durerii, ei revenind dreptat spre normal. Între durerea cronică și factorii psiho-fizici și socio-economici se stabilesc conexiuni de care trebuie să se țină seama în tratament.

În ceea ce privește etiopatogeneza durerilor neoplazice s-au stabilit trei mari categorii de cauze:

— durerea determinată de procesul malign în evoluție,

— durerea apărută în urma terapiei,

— dureri care coincid, dar nu se datoresc direct procesului malign (Bonica, 1982).

Ponderea celor trei categorii de cauze este diferită în rîndul bolnavilor spitalizați; 75% din totalul bolnavilor suferă datorită procesului malign în evoluție, 20% postterapeutic și 5% au dureri de altă cauză, care coincid cu neoplazie. În funcție de localizarea procesului neoplazic, incidența durerii diferă, avînd o frecvență între 85—5% (tabelul 9.III).

Scanned with OKEN Scanner

Prevalența durerii în cancer (date generale în funcție de autori și localizare, J. Bonica, 1982)

CARTWRIGHT și col. (1973)	Cancer terminal	87%
FOLEY (1979)	Cancer avansat	60%
PANNUTI (1979)	Cancer avansat	65%
PARKES (1979)	Cancer avansat	65–70%
TWYCROSS (1974)	Cancer avansat (500 de cazuri)	80%
WILKES (1974)	300 de cazuri	60%

LOCALIZARE:

Osoasă	85%	Organe genito-urinare masculine	70–75%
Col uterin	85%	Sîn	55–68%
Stomac	70–75%	Intestin	58%
Plămîn	50–70%	Rinichi	55%
Organe genito-urinare feminine	70%	Colon-rect	50–60%
Pancreas	70%	Leucemii	5%

În urma unui tratament complex, corect aplicat, incidența durerii scade mult, însă rămîne o proporție destul de mare de eșecuri. Stjernswärd (1985) arată că din totalul bolnavilor neoplazici cu durere cronică internați în unități specializate de tratament între 25 și 30% au decedat cu durere.

9.2.1.
Durerea datorată procesului malign în evoluție

Este cauza principală a durerilor prin neoplazii și se datorește unor etiologii multiple, frecvent intricate.

a) *Invazia tumorală osoasă* poate fi datorată tumorii primare sau determinărilor secundare, fiind cea mai frecventă cauză de durere în cancer. Uneori poate fi simptomul de debut — ca la mielomul multiplu — sau poate fi primul semn al bolii diseminate. Durerea poate fi localizată la nivelul leziunii sau poate fi referită la o zonă mai îndepărtată (ca în cazul metastazelor în articulația ileofemurală, cînd durerea se percepe în tegumentul înconjurător). Este progresivă și se produce prin excitarea nociceptorilor periostali atît mecanic, cît și prin eliberarea de prostaglandine.

b. *Compresiunea sau infiltrarea nervilor, trunchiurilor și plexurilor nervoase. Compresiunea* poate fi bruscă, ca în cazul fracturilor patologice ale oaselor din vecinătate unor nervi. Durerea este de tip nevralgic

asociată cu alte semne de neuropatie: parestezii, pareze, paralizii. În cazul compresiunii progresive prin dezvoltarea procesului tumoral survine de asemenea o neuropatie, în care durerea este însoțită de tulburări motorii și senzitive.

Infiltrarea nervilor de către procesul tumoral determină apariția unor dureri sub formă de arsură, însoțite de hiperestezie și disestezie în zona aferentă. Prin progresiunea tumorii, durerea se va asocia cu pareză și paralizie a teritoriului muscular inervat de nervul infiltrat și hipoestezia teritoriului cutanat.

Unii din bolnavi dezvoltă o distrofie simpatică reflexă, care poate fi tratată cu succes prin blocare simpatică regională.

Fibrele nervoase nu sînt în mod normal sensibile la stimulare mecanică directă decît în condiții extreme (traumă). Iritația prelungită a unui nerv modifică proprietățile funcționale ale fibrelor nervoase. Stimulii mecanici banali vor da naștere unor impulsuri nociceptoare permanente. Durerea este simțită în teritoriul inervat de nervul afectat, dar la distanță de locul unde nervul este lezat. În acest caz, este vorba de durerea proiectată.

Prin infiltrare tumorală se distrug tecile nervilor care devin hipersensibili la presiune și noradrenalină.

c. *Infiltrarea vaselor sangvine și limfatice* de către celulele maligne determină vasospasmul și limfangita, cu iritarea nociceptorilor și a căilor nociceptoare din nervii, perivasculari. Acest proces se manifestă clinic prin durere sub formă de cauzalgie sau durere lancinantă, care nu respectă un teritoriu nervos determinat, precum și prin distrofie simpatică reflexă.

d. *Obstrucția vaselor sangvine.* Obstrucția completă sau parțială prin tumoare adiacentă determină stază venoasă, ischemie sau ambele. Consecina stazei venoase este edemul întregului teritoriu drenat de vena corespunzătoare, edem care prin distensia compartimentelor fasciale și a altor structuri senzitive provoacă durere. Exemplul este cefaleea progresivă datorată compresiunii venelor gîtului. Ischemia secundară ocluziei arteriale este responsabilă de apariția mediatorilor chimici ai durerii în țesutul tributar arterei obstruate, care scad gradul de excitare al nociceptorilor și prin apariția bradikininei provoacă durere, care este progresivă, difuză și nu respectă un teritoriu de inervație.

e) *Obstrucția unui viscer cavitar sau a sistemelor ductale dintr-un viscer parenchimatos.* Ocluzia tubului digestiv, a căilor urinare, biliare, sau a uterului determină o contracție izometrică a musculaturii netede a acestor organe, urmată de creșterea tensiunii parietale și ischemie. În final are loc distensia organului afectat, ceea ce accentuează durerea Aceste fenomene dau naștere unei dureri difuze, imprecis localizată, referită la dermatomul inervat de același segment medular. Aceeași secvență patogenetică este caracteristică și ocluziei sistemelor ductale ale organelor parenchimatoase, în plus prin staza retrogradă are loc distensia capsulei organului, grevată și ea de durere.

f. *Tumefierea și edemul structurilor parenchimatoase învelite de capsule ale periostului și ale altor structuri sensibile la durere,* situații care se întîlnesc în cazul dezvoltării tumorale în ficat, splină, rinichi și os. Procesul determină distensia structurilor nociceptoare, consecința fiind

stimularea mecanoceptorilor. Dacă organul lezat este relativ superficial, durerea este bine localizată, dar pentru organele profunde somatice sau viscerale durerea este slab localizată, profundă, de obicei referită la un teritoriu cutanat.

g. *Necroza, infecția, inflamația și ulcerația mucoaselor și a altor structuri cu receptori algogeni.* Toate aceste procese patologice provoacă durere de mare intensitate. Cel mai frecvent se asociază cancerelor buzei, cavității bucale, orofaringelui, feței, tractului genito-urinar, tractului gastrointestinal. Reacția inflamatorie adiacentă scade pragul de excitare a nociceptorilor, astfel că stimulii banali sînt percepuți ca durere în zona corespunzătoare.

9.2.2.
Sindroame dureroase asociate cu terapia anticanceroasă

În funcție de tratamentul aplicat, acestea pot fi împărțite în:
— sindroame dureroase datorate terapiei chirurgicale
— sindroame dureroase datorate radioterapiei
— sindroame dureroase datorate chimioterapiei.

a) *Durerea postoperatorie tardivă.* Acuzele dureroase apar la distanță de luni sau ani față de actul operator. Se descriu 4 tipuri principale de dureri tardive postoperatorii: după mastectomie, după toracotomie, după disecția regiunii cervicale anterioare și după amputație de membru.

Durerea *după mastectomie* și *după toracotomie* este datorată cel mai frecvent leziunilor nervoase din cursul actului operator, nervii fiind lezați parțial sau secționați. După perioada de degenerescență nervoasă urmează refacerea nervului în cazul în care tecile nervoase rămîn intacte. Aceasta este frecvent însoțită de generarea de neurinoame. Neurinoamele sînt hipersensibile la presiune și noradrenalină, în consecință stimulii tactili și stările emoționale vor declanșa durere în zona afectată. Durerea este lancinantă și apare în mod constant localizată într-o arie de hiposensibilitate. Are caracter continuu, cu accentuări intermitente. Adesea disestezia și hiperestezia sînt simptomele predominante. Topografic, durerea se poate circumscrie la cicatrice, dar în unele cazuri le poate depăși și se poate asocia cu alte simptome, constituind sindroame de sine stătătoare, cum ar fi distrofia simpatică reflexă sau sindromul de umăr înghețat.

Distrofia simpatică reflexă poate surveni în multiple circumstanțe patologice, fiind destul de frecventă după mastectomie. Durerea este simptomul de debut și cel dominant în cursul evoluției; are caracter de arsură, uneori este lancinantă, are perioade de exacerbare care pot fi spontane sau ca urmare a unor stimuli emoționali sau mecanici minimi. În evoluție se descriu trei stadii succesive: în primul stadiu durerilor li se asociază un edem locoregional, modificări tegumentare și contractură musculară; în stadiul următor durerile se pot atenua, tabloul clinic fiind dominat de tulburările trofice; ultimul stadiu se caracterizează prin reapariția durerilor persistente, accentuarea tulburărilor trofice tegumentare și apariția artrozelor, amiotrofiilor, a contracturii musculare în flexie și a osteoporozei regionale.

Durerea *după amputațiile membrelor* poate fi de două feluri:

— durerea la bontul de amputație, datorată dezvoltării neurinoamelor la capătul proximal al nervilor secționați. Are caracter de cauzalgie și se accentuează la presiune;

— durerea fantomă apare sub forma unor dureri ce par datorate poziției anormale a membrului amputat, însoțite de parestezii în membru amputat.

Durerea *după disecția anterioară* a gîtului se percepe sub formă de cauzalgie difuză de intensitate mare.

În toate aceste sindroame, durerea este datorată la început în principal disfuncției nociceptorilor periferici (durere nociceptivă), pentru ca apoi tulburarea din nevrax să devină predominantă (durere de deaferentare). Faza timpurie este tratabilă, cea tardivă rămîne frecvent neinfluențată de tratament.

b) *Durerea după radioterapie*. Procesul de fibroză secundară radioterapiei, cînd afectează nervi sau plexuri nervoase, le dezorganizează structura și exercită asupra lor o compresiune progresivă. Durerea este și ea progresivă, precedată sau asociată cu parestezii, pareze, paralizii musculare, limfedem, dermatită radică. Cu timpul apare malfuncția somatosenzitivă nevraxială. Consecința ei este că adesea, în stadii tardive de de boală, durerea nu mai cedează la întreruperea căii nociceptoare. În ariile de iradiere se cantonează zona Zoster. Durerea postherpetică este de mare intensitate, adesea disestezică și foarte rebelă la tratament.

Mielopatia postradioterapeutică se manifestă prin durere fie localizată la coloana vertebrală iradiată, fie ca durere proiectată la structurile somatice, însoțită de disestezie sub nivelul de iradiere. Bolnavii pot dezvolta sindromul de hemisecțiune medulară Brown-Séquard.

Uneori iradierea produce tumori nervoase periferice caracterizate prin mase tumorale cu creștere progresivă, foarte dureroase, apărute în zona de iradiere.

c) *Durerea după chimioterapie*. S-au descris disestezii apărute după chimioterapie cu derivați de *Vinca,* ce se înscriu în simptomatologia unei polineuropatii simetrice, direct proporțională ca intensitate cu doza de citostatic administrată. În mod curent, disestezia este localizată la mîini și tălpi, are caracter de arsură, fiind exacerbată de stimulii dureroși. Copiii fac mai frecvent mialgii și artralgii generalizate, care debutează cu dureri la gambe, urmate de simptomele unei polineuropatii care include și nervii cranieni.

Tratamentul steroidic cronic poate fi cauza simptomatologiei unui pseudoreumatism dureros. Unii bolnavi acuză artralgii și mialgii în lipsa semnelor clinice inflamatorii. Acuzele regresează o dată cu încetarea tratamentului. Corticoterapia cronică poate produce apariția necrozei aseptice de cap femural, humeral sau ambele, însoțite de durere profundă locală sau referită, continuă și severă.

Chimioterapia în general poate fi urmată de apariția mucozitelor, în special la buze, cavitatea bucală, orofaringe și nas, însoțite de durere intensă, spontană și la presiune.

Scanned with OKEN Scanner

Mucozitele, prin durerea pe care o dau, au răsunet asupra masticației și deglutiției, făcînd imposibilă alimentația orală la acești bolnavi și, în final, repercutîndu-se asupra stării de nutriție, oricum alterată.

Hemoragiile de intensitate variabilă, ca urmare a necrozei mucoaselor concură la apariția anemiei secundare, împreună cu multe alte procese patogenetice.

9.3. Tratamentul durerii

Tratamentul durerii în cancer s-a ameliorat mult în ultimii 20 de ani. La aceasta au contribuit factori ca: ameliorarea diagnosticului și tratamentului bolii canceroase, mai buna înțelegere a mecanismelor durerii, preocuparea familiei bolnavilor pentru combaterea durerii și înțelegerea faptului că îmbunătățirea calității vieții bolnavilor cu stadii avansate de boală este un deziderat de o importanță deosebită.

Avînd în vedere multitudinea factorilor care concură la producerea durerii, OMS a propus o formulă de tratament în echipă multidisciplinară, care trebuie să cuprindă pe lîngă un medic anestezist, un oncolog, un psihiatru, un psiholog, un neurochirurg, factori de asistență socială, un fizioterapeut, personal sanitar mediu calificat și alții. Susținerea psihică a bolnavilor, crearea unui mediu ambinat corespunzător de înțelegere și compasiune, reintegrarea pe cît posibil în activitatea socială sînt esențiale pentru recuperarea unui bolnav cu durere cronică. În felul acesta se întrerup cercuri vicioase psihosomatice care întrețin și augmentează durerea. Asupra pragului percepției dureroase acționează o multitudine de factori (tabelul 9.IV).

TABELUL 9.IV

Factorii care influențează pragul percepției dureroase (Twycross, 1982)

Scăderea pragului	Creșterea pragului
disconfort	atenuarea simptomelor
insomnie	somn bun
oboseală	odihnă
anxietate	simpatie
teamă	înțelegere
supărare	compasiune
tristețe	activitate diversificată
plictiseală	reducerea stării de anxietate
introversiune	bună dispoziție
abandonare socială	analgetice, anxiolitice, antidepresive
izolare mintală	
depresie	

Sînt multiple cauzele pentru care bolnavii neoplazici sînt supuși unui tratament antalgic necorespunzător. În mod curent analgeticele opiacee puternice se administrează numai bolnavilor în stadiul terminal de boală, de teama apariției dependenței psihice la drog (morfinomanie). În pre-

zent se accentuează faptul că la bolnavii cu durere cronică dependența psihică apare foarte rar, mai degrabă apare toleranța și dependența fizică. Cînd cauza durerii este înlăturată, doza de analgetic poate fi scăzută treptat, fără apariția fenomenelor de abstinență.

Pentru aplicarea unei terapii antalgice corecte la bolnavii canceroși, trebuie considerate trei etape:

— evaluarea cantitativă și calitativă a durerii,
— strategia terapeutică potrivită,
— tratamentul continuat pînă la decesul bolnavului.

(A) *Evaluarea cantitativă și calitativă a durerii.* Înaintea deciziei terapeutice este esențială diagnosticarea cauzei durerii, a caracterului și intensității ei (tabelul 9.V). Foarte importantă este stabilirea istoricului și caracterului simptomului, apoi examenul clinic obiectiv pe aparate și examenul clinic neurologic, care permit diferențierea unei dureri somatice sau viscerale de una referită. Majoritatea bolnavilor neoplazici cumulează mai multe cauze de durere necesitînd în consecință tratamente complexe.

Tipuri de durere și atitudinea terapeutică

Tipul de durere:	Tratament:
Durere somatică nociceptivă	
— distrucție tisulară	— analgetice
— spasm muscular	— fizioterapie, miorelaxante, analgetice neopiacee
— compresiune nervoasă	— analgetice, corticoterapie, blocaje de nervi
— Durere de deaferentare (distrucție nervoasă)	— antidepresive, anticonvulsivante, opiacee, corticoterapie, blocaje de nervi, neurochirurgie (dacă este o leziune periferică, tratamentul are uneori succese, dacă leziunea este medulară tratamentul rămîne fără efect).

Evaluarea durerii presupune nu numai aprecierea fizică cantitativă a durerii, dar și contextul psiho-emoțional și socio-economic în care apare. Răspunderea acestui act o are în primul rînd medicul terapeut. În aprecierea durerii trebuie ținut seama de o serie de criterii, a căror ignorare duce în mod sigur la eșecul terapeutic. Conform indicațiilor cuprinse în Raportul OMS (1984) cu privire la tratamentul durerii în cancer, aceste criterii sînt următoarele:

a) Să crezi că bolnavul are durerea pe care o afirmă.

b) Aprecierea severității și caracterului durerii.

Fiind un fenomen subiectiv, influențat de o mulțime de factori, de experiența precedentă, durerea este foarte greu de apreciat cantitativ. Au fost încercate multe sisteme de apreciere, fiecare cu avantaje și dezavantaje. În general, se măsoară analgezia produsă de un anumit medicament, raportată statistic la numărul bolnavilor. Se folosesc tehnici directe și tehnici indirecte de măsurare a intensității durerii. Tehnicile indirecte determină un anumit parametru fiziologic măsurabil, care se mo-

Tipurile de durere care apar în interesarea neoplazică a diverselor țesuturi și asocierea durerii cu alte simptome

Locul	Caracterul durerii	Asocieri posibile cu alte simptome
OS Vertebral	Durere, difuză la nivel cervical, toracic, lombar, cu sau fără simptome radiculare	Semne de compresiune medulară (slăbiciune, pareze, disfuncție intestinală și vezicală)
Craniu	Durere localizată	Disfuncții de nervi cranieni
	Cefalee	Proliferare intracraniană ± simptome cerebrale
	Nevralgie craniană	
Pelvis	Durere difuză în sacru, șolduri sau pubis	Extensia tumorală poate fi asociată cu alterări anatomice ale plexului sacral, ale nervilor motori, senzitivi sau vegetativi, cu disfuncțiile corespunzătoare
Oase lungi	Durerea poate fi localizată la tumoare dar și referită	Atrofie difuză a mușchilor
	Fractura patologică determină durere intensă, agravată de mișcare	Edem local dureros
NERVI Neuropatie cranială periferică	Durere, paralizie în teritoriul senzitiv sau motor al nervului	Parestezii, hiperestezie, disestezie
	Durere difuză, cauzalgie, posibil cu durere lancinantă intermitentă	Afectare motorie
	Durerea poate fi datorată nociceptorilor, compresiunii nervoase sau ambelor	Modificări vegetative
Plexopatie (brahială, lombară, sacratălă)	Durere progresivă, la început proiectată periferic în teritoriul de distribuție al plexului	Aceleași
Compresiune medulară	Durere localizată vertebral, durere radiculară sau în formă de bandă	Modificări motorii, senzoriale, vegetative
Carcinomatoză meningeală	Cefalee sau durere dorsală iradiată în extremități	Creșterea presiunii intracraniene Deficit motor și vegetativ
VISCERE *Organe cavitare:* — toracice	Durere difuză referită la peretele costal	Dispnee, tuse
— abdominale	Durere difuză referită la peretele abdominal	Distensia abdominală, colici abdominale
Organe solide parenchimatoase	Durere progresivă intensă în epigastru, hipocondrul stîng, drept, paravertebral	Icter, cînd este o afecțiune hepatică sau pancreatică
ALTE CAUZE Invazia țesuturilor moi	Durere la locul tumorii; edem în cazul situării superficiale.	Variază cu localizarea tumorii

difică semnificativ în funcție de gradul de analgezie: capacitatea vitală respiratorie care crește în condiții de analgezie (Pukhowe și Hohnes), betalipoproteinele și colesterolul seric, care scad în analgezie (Keele și Stern), eliminarea urinară de catecolamine, care scade în analgezie (Huskisson). Aceste metode pot fi folosite pentru grupe mici de bolnavi, în scop de cercetare, în general la bolnavii cooperanți. Mircea (1985) propune o scară de apreciere a durerii, considerînd ca unitate de măsură doza și tipul de analgetic necesar înlăturării durerii. Scara propusă are trei nivele, fiecare subdivizat în trei trepte:

Nivel I — jena reumatică-nevralgică. Acest nivel cuprinde:

1. jena — senzație dureroasă greu de localizat
2. durerea reumatică
3. durerea nevralgică.

Ca terapie nivelul I de durere se amendează cu antipiretice, antireumatice, antiflogistice și antimalarice de sinteză.

Nivel II — durerea colicativă, ischemică și neoplazică. Acest nivel simptomatic cuprinde:

1. colica abdominală și obstetricală
2. durerea ischemică și vasculară (infarct miocardic, arterite)
3. durerea neoplazică.

Puterea analgetică necesară amendării acestui nivel o constituie analgeticele majore, de tip opiaceu.

Nivel III — durerea operatorie, care constituie cea mai înaltă intensitate dureroasă a practicii medicale. Pentru amendarea ei este necesar un grad de analgezie chirurgical — anestezia. La acest nivel se evidențiază următoarele trepte:

1. anestezie cu motilitate păstrată
2. anestezie cu paralizie totală
3. anestezie cu relaxare musculară.

Cele trei trepte ale durerii constituie ierarhizarea practică a profunzimii blocului spinal.

Alte tehnici de determinare a intensității durerii, mai simple, deci aplicabile la loturi mari de bolnavi, se bazează pe datele subiective obținute de la bolnav, fie prin întrebări, fie prin completarea unui formular care conține aceste întrebări. De obicei, intensitatea durerii se clasifică în 4 grade, după cum urmează:

0 — fără durere
1 — durere slabă
2 — durere moderată
3 — durere severă.

Și mai simplă este scala vizuală de determinare a durerii. Aceasta constă în înscrierea grafică de către bolnav a intensității durerii resimțită în funcție de o linie de 10 cm lungime, notată în partea stîngă cu 0

(durerea inexistentă) și în partea dreaptă cu 3 (cea mai severă durere). Această scală înlocuiește cu succes măsurarea obiectivă a percepției durerii (fig. 9.7).

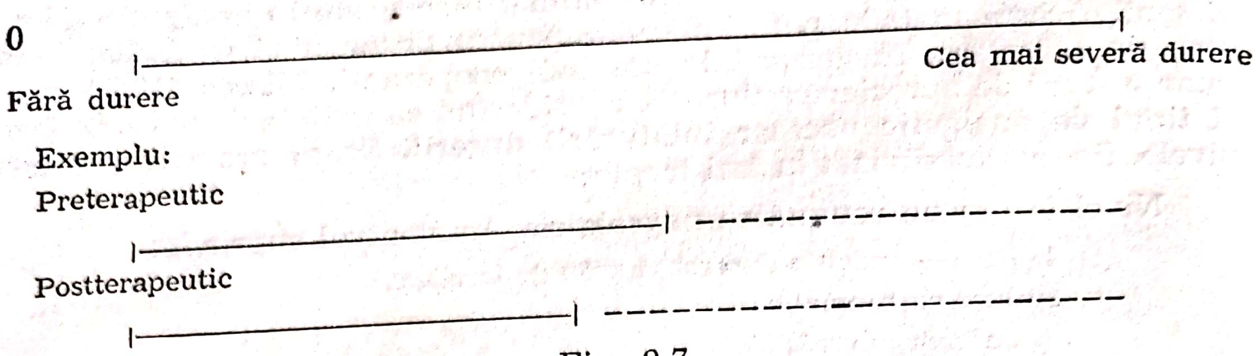


Fig. 9.7

Datele obținute referitoare la intensitatea durerii, resimțită subiectiv, sînt în funcție de antecedentele algice ale bolnavului, de posibilitatea de a coopera cu el, de factori emoționali și sociali. Acest tip de scală va fi folosit și în monitorizarea de durată a efectelor tratamentului antalgic aplicat.

c) Evaluarea stării psihice a bolnavului presupune informații asupra antecedentelor patologice personale, asupra nivelului de anxietate, depresie, asupra gradului de incapacitate fizică.

Și pentru evaluarea stării psihice a bolnavului au fost propuse teste (de exemplu Minnesota Multiphasic Personality Inventary), care permit diagnosticarea unor afecțiuni ce însoțesc durerea cronică: depresia, ipohondria, psihozele, psihastenia sau schizofrenia.

Atît pentru evaluarea intensității durerii cît și pentru evaluarea stării psihice, primul contact dintre medic și bolnav este hotărîtor pentru stabilirea unei cooperări strînse pe tot parcursul tratamentului.

d) Istoricul complet al simptomului durere.

e) Examinarea clinică corectă și completă pentru determinarea cauzei durerii.

f) Examinări complementare pentru diagnostic și evaluarea măsurilor terapeutice în continuare: tratamentul bolii canceroase dacă este posibil; dacă nu, tratament simptomatic.

g) Metode alternative de control al durerii, în cursul evaluării inițiale. De exemplu imobilizarea fracturilor patologice, radioterapia paliativă.

h) Evaluarea rezultatelor terapeutice pe parcursul tratamentului. Adesea doza de analgetic și chiar tipul de analgetic inițial administrate pot fi modificate dacă pe parcurs s-a putut interveni patogenetic asupra procesului patologic. Doza de analgetic poate fi crescută, practic nelimitat, cînd durerea se intensifică. Pe parcursul tratamentului adesea dozele de antialgic pot fi reduse odată analgezia obținută și bolnavul scos de sub imperiul durerii.

(B) *Strategia terapeutică* constă în adaptarea tratamentului durerii la cauză, intensitate, individ, folosind concomitent sau secvențial unele procedee și medicamente. Accentul se pune în general pe tratamentul

Scanned with OKEN Scanner

medicamentos administrat de preferință peroral. Celelalte metode rămîn în arsenalul terapeutic pentru anumite cauze ale durerii și stadii ale bolii. Tratamentul trebuie să țină seama de personalitatea bolnavului, care este de preferat să nu fie afectată prin terapie. De asemenea, rămîne valabilă grija de a nu provoca noi suferințe prin modul de administrare și prin efectele secundare ale terapiei.

Pentru practică, se va ține seama de următoarele obiective ale tratamentului:

— durerea trebuie abolită permanent atît în repaus, cît și în condiții de activitate;

— reducerea fricii față de durere;

— creșterea perioadei de somn;

— bolnavul trebuie să rămînă activ, cu senzoriul și afectul nemodificate.

OMS, prin Comitetul UICC, de tratament al durerii în cancer (Cancer Pain Relief, OMS, 1986) propune următoarea schemă terapeutică:

● *TERAPIE INIȚIALĂ*

SIMPTOMATICĂ

— medicamente neopioide
— medicamente adjuvante
— medicamente opioide slabe
— medicamente opioide puternice
— blocare anestezică a nervilor
— fizioterapie
— psihoterapie

ANTICANCEROASĂ

— radioterapie
— hormonoterapie
— chimioterapie
— chirurgie

● *DURERE PERSISTENTĂ*

Continuarea și modificarea administrării de:

medicamente neopioide + opioide puternice ± adjuvante

● *DURERE LOCALIZATĂ SAU UNILATERALĂ*

Blocarea căii nervoase

Continuarea cu înțelegere a tratamentului, în spital sau acasă, pînă la decesul bolnavului

Pe baza acestei scheme terapeutice, adăugată și detaliată, vor fi expuse măsurile terapeutice în cazul bolnavilor neoplazici cu durere cronică (tabelul 9.VI).

(C) Continuarea tratamentului antalgic și psihoterapeutic pînă la decesul bolnavului. Rolul familiei în această perioadă este cel puțin la fel de important cu cel al personalului sanitar în realizarea climatului necesar pentru ameliorarea calității vieții bolnavului neoplazic cu stadii evoluate de boală.

Scanned with OKEN Scanner

Strategia terapeutică

---

(1) Tratament medicamentos pe cale generală, adaptat ca tip de drog intensităţii, caracterului durerii şi stării psihice şi tratamentul efectelor secundare ale precedentelor:

(a) Tratament antalgic:
- antalgice, antiinflamatoare nesteroidice
- antalgice antiinflamatoare steroidice
- opiacee: — slabe
  — puternice

(b) Tratament antidepresiv

(c) Tratamentul efectelor secundare

(2) Tratament de întrerupere a căilor algomediatoare:

(a) Blocaje nervoase
- periferice
  - nervi
  - plexuri
- rahidian
  - peridural
  - intratecal
- plexuri şi lanţuri vegetative

Se fac cu: anestezice locale
substanţe neurolitice
medicamente opiacee

(b) Procedee neurochirurgicale
- lezionale
  - rizotomii
  - radicelotomii
  - tractolize Lissauer
  - mielotomia anterioară
  - tractotomia spino-talamică
- de neurostimulare
  - transcutanată — periferică
    — medulară
  - a substanţei cenuşii
  - a nucleilor mezencefalici
  - a talamusului

(3) Tratament psihoterapeutic, ergoterapeutic

(4) Tratament fizioterapeutic

(5) Tratament de prevenire şi îngrijire a complicaţiilor bolii neoplazice
- escare de decubit
- retenţie urinară
- constipaţie
- candidoze
- zona Zoster
- mucozite
- necroze

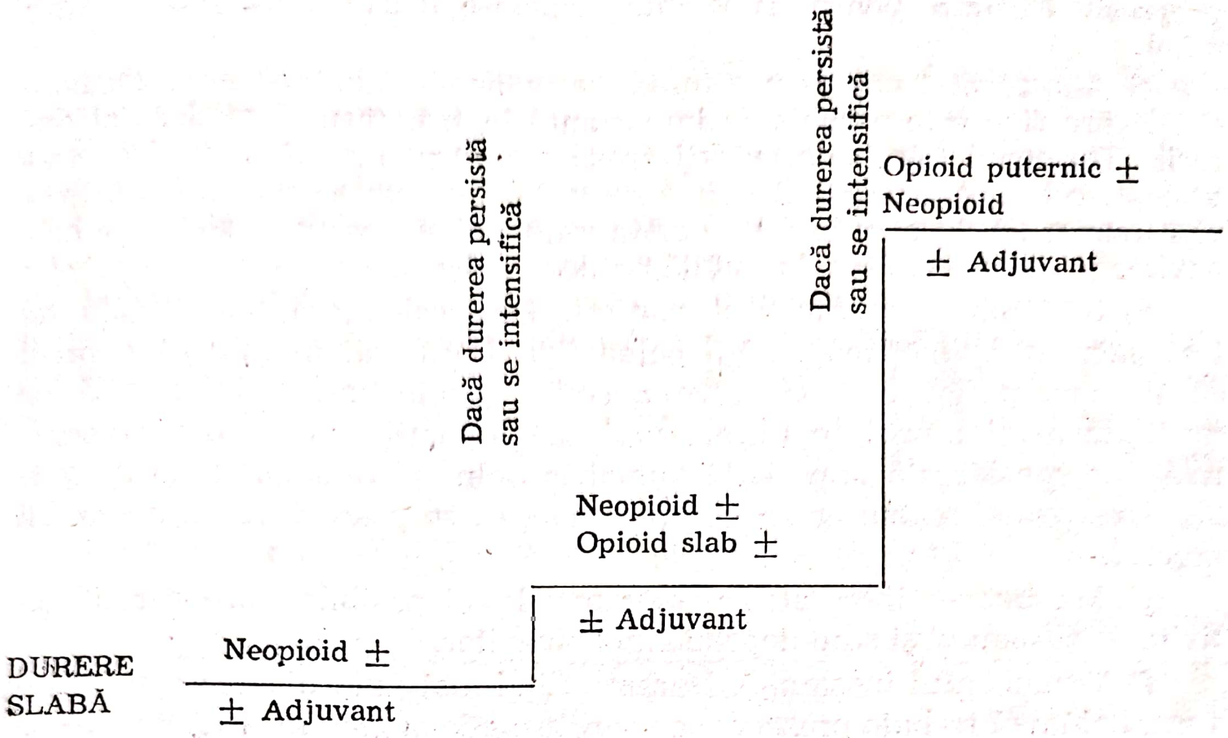
9.3.1.

Tratamentul medicamentos al durerii. Durerea trebuie combătută la toţi bolnavii canceroşi, pe parcursul tuturor etapelor bolii

Cea mai importantă modalitate de tratament a durerii neoplazice o constituie medicaţia antalgică. Corect administrată, are rezultate favorabile într-o proporţie semnificativă de cazuri. Tratamentul se face în general

Scanned with OKEN Scanner

în trei etape succesive, în funcție de intensitatea și tipul de durere, fiind folosite anumite medicamente.



Această schemă de administrare a medicamentelor, numită sugestiv „în scară“ („by ladder“) este preconizată de Comitetul pentru Cancer al OMS (Cancer Pain Relief, OMS, 1986).

Asocierea medicamentelor opiacee cu analgetice neopiacee se bazează pe locul lor diferit de acțiune: opiaceele acționează central, legîndu-se de receptorii specifici din sistemul nervos central, iar antiinflamatoarele nespecifice acționează periferic, reducînd concentrația substanțelor care sensibilizează receptorii la durere: prostaglandine, amine biogene, edem. Această asociere este foarte eficientă pentru combaterea durerii prin interesare malignă osoasă.

Asocierea frecventă a medicamentelor adjuvante se bazează pe modificarea statusului psihic al bolnavului, ele întrerupînd cercurile vicioase care concură la apariția „durerii totale“ și mai puțin pe efectul lor analgetic intrinsec, cu toate că la unele substanțe (amitriptilina și levomepromazina) a fost pusă în evidență o componentă antialgică proprie. Corticoterapia este mult folosită în terapia anticanceroasă atît în schemele de chimioterapie cît și în scop analgetic, pentru efectul ei antiedematos. Este eficientă în special în compresiunile medulare tumorale, în infiltrațiile tumorale ale nervilor, în tratamentul metastazelor osoase și al edemului cerebral.

Tratamentul corect al durerii se bazează pe principii bine stabilite recomandate de OMS (Cancer Pain Relief, OMS, 1986):

a) Tratamentul se începe cu antalgicul cel mai slab, care conferă analgezie.

b) Doza de antalgic trebuie individualizată. Doza considerată corectă este cea care induce analgezie de bună calitate pentru un interval de

Scanned with OKEN Scanner

timp satisfăcător (preferabil mai mult de 4 ore), fără efecte secundare grave. Aceste doze sînt în general mult mai mari în cazul bolnavilor neoplazici decît cele prescrise în mod uzual. Această doză poate fi crescută progresiv în timp, pentru substanțele opiacee foarte mult, practic nelimitat.

c) Analgezia trebuie menținută permanent. Administrarea medicației la ore fixe este o achiziție importantă în tratamentul modern al durerii. (Termenul folosit de autorii anglo-saxoni pentru acest mod de tratament, este „by clock".) Administrarea la ore fixe a analgeticului previne reapariția durerii, în felul acesta reducînd starea de anxietate a bolnavilor și cu timpul făcînd posibilă reducerea dozei.

d) Se preferă tratamentul peroral. Este calea cea mai ușoară de tratament, accesibilă majorității bolnavilor. Dacă tratamentul este corect făcut, sînt puțini bolnavii care necesită administrarea injectabilă de medicament și numai în ultima perioadă a vieții. Administrarea perorală este considerată imposibilă numai la bolnavii fără toleranță digestivă, dar acest simptom ameliorîndu-se adesea, se poate relua tratamentul peroral.

e) Menținerea intervalelor celor mai lungi posibile, care permit activitatea și somnul și scad dependența bolnavilor.

f) Tratamentul insomniei. Durerea fiind mai puternic percepută nocturn, bolnavul trebuie prezervat pe surplusul de anxietate, asigurîndu-i-se un somn de minimum 5—6 ore. Adesea crescîndu-se doza de analgetic administrată înainte de culcare, se va obține un somn satisfăcător.

g) Tratarea efectelor secundare ale medicamentelor antalgice este posibilă folosindu-se fie preparate corespunzătoare, fie medicamente adjuvante, cum ar fi antiemiticele, laxativele și rareori stimulantele sistemului nervos central.

h) Tratamentul adjuvant este necesar la o parte din bolnavi. Medicamentele adjuvante fac parte din multe clase de substanțe, în principal anxiolitice, neuroleptice, antiepileptice, antidepresive și miorelaxante. Administrarea lor are ca scop întreruperea unor cercuri vicioase de producere a durerii.

i) Progresele făcute de bolnav trebuie monitorizate. În funcție de calitatea analgeziei și de efectele secundare se poate modifica schema terapeutică, crescînd sau scăzînd doza de analgetic pentru a asigura maximum de confort și securitate bolnavului.

În concluzia celor afirmate anterior: medicamentul corespunzător trebuie administrat în doze corespunzătoare, la timpul optim.

Începutul tratamentului trebuie făcut cu un medicament care să se adreseze specific cauzei durerii; distrucție tisulară, spasm muscular, edem, compresiune nervoasă, deaferentare și caracterului durerii.

Pentru durerile de intensitate slabă sau moderată, se recomandă tratamentul cu analgetice antipiretice nesteroidice, cu sau fără medicamente adjuvante, cu sau fără medicamente opioide slabe. În unele cazuri, beneficii importante pot fi obținute prin corticoterapie.

Scanned with OKEN Scanner

9.3.2.
Medicamente antalgice aniinflamatoare folosite în tratamentul durerii cronice

Cele mai des folosite antalgice antiinflamatoare nesteroidice în tratamentul durerii cronice sînt acidul acetil salicilic — aspirina (considerată ca etalon de analgezie pentru această clasă de substanțe) și acetaminofenul (paracetamolul) (tabelul 9.VII). Mecanismul lor de acțiune este periferic; inhibă formarea prostaglandinelor prin blocarea enzimei ciclooxigenază, care transformă acidul arahidonic în prostaglandină. Rolul prostaglandinelor în sensibilizarea nociceptorilor la stimulii algogeni a fost discutat. Aspirina este indicată în primul rînd în tratamentul metastazelor osoase, în care s-a pus în evidență un nivel crescut de prostaglandină. Pentru bolnavii care au intoleranță la aspirină și acuză dureri osoase, o alternativă de tratament sînt alte medicamente din arsenalul terapeutic al bolilor reumatice: fenilbutazona și indometacinul. În cazul durerilor medii de altă etiologie decît cea osoasă, alternativa terapeutică o constituie paracetamolul. Efectele antipiretice și antiinflamatoare aso-

TABELUL 9.VII

Medicament	Doza pe doză (mg)	Doza totală (g)	Efecte secundare
Aspirină	250—1 000 mg 4—6 ore	pînă la 4 g	— gastrointestinale — anticoagulante — alergice
Paracetamol	500—1 000 mg la 4—6 ore	4—6 g/zi	— toxicitate hepatică — anticoagulante
Indometacin	25—50 mg la 4 ore	0,2 g/zi	— gastrointestinale — alergice — depresor medular
Fenilbutazonă	200 mg la 6 ore per oral 250 mg la 8 ore supozitoare	0,8 g per oral 0,75 g supozitoare	— gastrointestinale — retenție de apă și electroliți — tulburări sangvine (leucopenie, agranulocitoză, anemie)
Fenacetină	650 mg la 4 ore	2,6 g	— nefrotoxicitate (nefrită interstițială)
Acidul mefenamic	250 mg la 4 ore	1 g	
Zomepirac (Zomax)	50—100 mg la 4 ore echivalent cu 650 mg aspirină	0,6 g	
Algocalmin	500 mg la 3—4 ore	2 g	agranulocitoză, alergie
Piafen	1 fiolă la 4 ore 3×2 comprimate 3×1 supozitoare		— hematologice

ciate analgeziei sînt benefice pentru majoritatea bolnavilor. Doza recomandată este mai mare decît în bolile reumatice. Pentru aspirină se recomandă doza de 650 mg la 4 ore, ajungîndu-se pînă la 1 000 mg la 4—6 ore, fără a depăşi 4—6 g pe zi. Aspirina are o acţiune „în platou". Efectul analgetic creşte cu doza pînă la anumit prag (650 mg), apoi analgezia se menţine nemodificată pînă la doza de 900 mg administrată la 4 ore, după care creşterea dozei nu modifică efectul analgetic, dar incidenţa efectelor secundare creşte direct proporţional.

Pentru paracetamol se indică doza de 500—1 000 mg la 4—6 ore. La doze egale de medicament efectul analgetic al celor două substanţe este asemănător.

Modul de administrare: ambele se administrează peroral, mai ales sub formă de tablete, care vor fi ingerate cu 200 ml de lichid, preferabil lapte. Preparatele de aspirină solubilă (dispersabilă sau tamponată) sînt preferabile, fiind mai puţin iritante pentru tractul gastrointestinal. Concomitent se poate asocia medicaţie antiacidă. Paracetamolul poate fi preparat şi sub formă solubilă (sirop sau soluţie apoasă) sau ca supozitoare.

Mai recent, pe baza datelor în legătură cu acţiunea din sistemul nervos central a prostaglandinelor asupra transmisiei nociceptive, s-a încercat administrarea intratecală de lysin-acetilosalicilat în doze de 60—180 mg (echivalent cu 33—99 mg de acid acetilsalicilic) la bolnavii cu durere cronică de diverse etiologii (Devoghel, 1983). S-a obţinut analgezie completă cu debut la 15 minute după injectare şi durată între 6 ore şi 22 de zile, urmată de analgezie parţială, cu durată variabilă. Autorul raportează aceste efecte la 17 din cei 20 de bolnavi trataţi cu această metodă.

Alte analgetice antipiretice folosite pentru combaterea durerilor slabe şi moderate sînt: algocalminul, acidul mefenamic şi zomepiracul.

Cu efecte foarte bune pot fi folosite şi asocierile de analgetice antipiretice nesteroide cu opiacee slabe, antispastice, antihistaminice, sedative, somnifere. Asemenea combinaţii există gata preparate, sub formă tipizată în comerţ, conţinînd diverse asocieri medicamentoase: fasconal, codamin, codocalm, antinevralgic, piafen.

Pentru individualizarea dozelor şi selecţionarea efectelor dorite, pot fi prescrise reţete magistrale. Avantajul acestor combinaţii este facilitarea tratamentului (care se face individual de bolnav, modul de administrare fiind peroral sau intrarectal, cu o singură priză putîndu-se lua toate medicamentele). Asocierea mai multor substanţe cu efecte sinergice permite reducerea dozelor fiecăruia, în felul acesta evitîndu-se efectele secundare de supradozare a componentelor. Asemenea preparate conţin: aspirină, codeină, dionină, papaverină, indometacin, fenobarbital. Sînt uşor accesibile bolnavului. Exemple:

Rp. Indocid 0,05 g
Aspirină 0,3 g
Fenilbutazonă 0,2 g
Papaverină 0,03 g
Fenobarbital 0,01 g
Butir cacao q.s.pt. 1 sup.
D. S. Intrarectal
1 sup. la 4—6 ore

Rp. Aspirină 0,3 g
Fenacetină 0,3 g
Dionină } āā 0,02 g
Codeină }
Fenobarbital 0,02 g
Papaverină 0,04 g
Pt. un caşet
1 caşet la 4—6 ore

Tratamentul cu antalgice antiinflamatoare nesteroidice respectă aceleaşi legi cu tratamentul medicamentos al durerii în general:

- aflarea antecedentelor alergice ale bolnavilor la aspirină sau alt medicament pentru a preveni accidentele grave;
- medicamentul se va administra după un orar fix, menţinînd intervalele cît mai lungi posibile între două prize;
- doza de analgetic să fie corespunzătoare, fără a depăşi doza maximă peste care efectul antalgic nu creşte;
- administrate singure sau în asociere cu altele din aceeaşi clasă de substanţă sau din alte clase: opiacee slabe sau puternice, psihotrope, antiacide;
- efectele secundare se evită; dacă apar, se schimbă medicamentul cu altul din aceeaşi clasă, sau cînd nu este posibil, cu un opioid;

TABELUL 9.VIII

Analgetice opiacee administrate peroral (pentru durere uşoară-moderată) comparate cu o doză de 650 mg de Aspirină

	Cale de administrare	Doză (mg)	Acţiune maximă (h)	Durată (h)	Semiviaţă plasmatică (h)	Comentarii	Precauţii
Codeina	peroral	32–65	1,5–2	4–6	3	Asociată adesea cu analgetice neopiacee, biotransformată parţial în morfină	Insuficienţă respiratorie; astm bronşic creşterea presiunii intracraniene
Oxycodon	peroral	2,5	1	3–4	?	Se găseşte în asociere cu alte analgetice neopiacee	Ca şi Codeina
Petidina (Mialgin) (Meperidina)	peroral	50	1–1,5	4–5	3–4	Biotransformată în normeperidină, metabolit toxic	Normeperidina acumulată prin doze repetate determină excitaţie SNC. Nu se administrează la bolnavi cu insuficienţă renală sau trataţi cu IMAO
Propoxyphene	peroral	65–130	Ca şi Codeina			Folosit în asociere cu antalgice neopiacee. Potenţial transformat într-un metabolit toxic (Norpropoxyphene)	Acumulat datorită administrării repetate determină convulsii (ca şi supradozarea)
Pentazocina	peroral	30	Ca şi Codeina		2–3	Agonist-antagonist	Efecte psihomimetice; induce fenomene de abstinenţă

Scanned with OKEN Scanner

• nu vor fi administrate pentru dureri de intensitate mare, unde nu au efect decît în combinație cu un antalgic major.

Între efectul analgetic al aspirinei și efectul analgetic al opiaceelor slabe se poate stabili o corelație în funcție de doză (tabelul 9.VIII).

Efectele secundare ale analgicelor antiinflamatoare

a) Efectele gastrointestinale sînt cele mai importante ca frecvență. Aspirina constituie un factor de rupere pentru echilibrul mucoasei gastrice, pe care o alterează, provocînd eroziuni manifestate prin hemoragii digestive. Simptomele sînt: durere, dispepsie, greață și vărsături. Frecvent apare pierderea de sînge prin fecale (melena), deseori ocultă și anemia secundară. Aceste fenomene sînt exacerbate de chimioterapie.

b) Efecte asupra hemostazei și coagulării. Inhibînd agregarea plachetară, aceste medicamente prelungesc timpul de coagulare. În contrast cu paracetamolul, efectul aspirinei asupra trombocitelor este ireversibil, coagularea revenind la normal numai o dată cu formarea noilor generații de trombociți.

c) Hipersensibilitatea (reacție alergică anafilactică) poate să survină la intervale variabile după administrarea medicamentului și se manifestă prin: rinite cu rinoree abundentă, edem angioneurotic, urticarie, edem laringian, bronhospasm, astm bronșic, hipotensiune, șoc anafilactic. Aceste reacții pot să apară și la doze foarte mici de medicament.

d) În cazul supradozării aspirinei, poate să apară un efect de stimulare a sistemului nervos central, manifestat prin confuzie și tinitus.

e) Paracetamolul în doze mari, administrat o lungă perioadă de timp, are efecte hepatotoxice.

9.3.3. Corticoterapia

Pe lîngă rolul în schemele chimioterapeutice, corticoterapia joacă un rol important în tratamentul durerii datorate compresiunii nervoase, compresiunii medulare, creșterii presiunii intracraniene, metastazelor osoase (toate aceste stări patologice sînt asociate cu edem și eliberare de prostaglandine).

Mecanismul de acțiune este inhibarea fosfolipazei A_2, care transformă fosfolipidele membranei celulare în acid arahidonic, punctul de plecare al sintezei prostaglandinelor și reducerea permeabilității membranelor celulare. Pe lîngă aceste efecte, ameliorează starea psihică și apetitul.

În tratamentul durerii sînt indicate preparatele *prednisolon* și *dexametazon*. Doza depinde de situația clinică. Pentru durerea datorită compresiei nervoase se administrează prednisolon 10 mg de 3 ori pe zi sau dexametazon 4 mg pe zi. Acestea sînt dozele inițiale, putînd fi scăzute progresiv după 7—10 zile de tratament. Pentru reducerea presiunii intracraniene, dexametazonul se administrează în doză de 4 mg la 6 ore. Pentru compresiunea medulară se ajunge la o doză de 100 mg de dexametazon pe zi, doză care se poate reduce sub radioterapie la 16 mg/zi.

Efectele secundare ale corticoterapiei sînt cele cunoscute: candidoză, edem, sindrom dispeptic, sîngerare gastrointestinală, agitație, miopatie proximală, hipomanie, osteoporoză.

Asocierea cu antalgicele antiinflamatoare nespecifice crește incidența efectelor secundare gastrointestinale.

Desprinderea de medicament se face treptat, reducerea bruscă a dozei provocînd dureri mio-osteo-articulare asemănătoare celor reumatice.

9.3.4.
Analgetice opioide slabe

Conform terapiei preconizată de OMS, pe a doua treaptă a „scării" terapeutice se situează analgeticele opioide slabe. De la început menționăm că termenul de „substanțe opioide" sau „opiacee" se referă la toate substanțele endogene (endorfine) sau exogene care se leagă de receptorii opiacei și care induc efecte morfinice. Ele pot constitui alternative ale antiinflamatoarelor antalgice, în cazul cînd acestea sînt grevate de efecte secundare severe sau în cazul apariției reacțiilor alergice.

Cel mai folosit este *codeina,* datorită ratei bune de absorbție digestivă. Ca alternativă este utilizat *dextropropoxifenul.* Cel mai neplăcut efect secundar al acestei clase de medicamente este constipația, mai rar apar grețurile și vărsăturile. Pot să apară toleranță și dependență de medicament, dar acestea nu sînt fenomene comune pentru aceste substanțe.

> Dozele echianalgetice dintre codeină și aspirină sînt:
> 30 mg codeină = 650 mg aspirină

Asocierea lor în dozele menționate are un efect analgetic comparabil cu 60 mg codeină. Această asociere este frecventă, ca și cea cu paracetamolul în doze crescînde de 30—130 mg codeină cu 250—650 mg aspirină sau 500 mg paracetamol, administrate la 4—6 ore.

Dextropropoxifenul nu se găsește în nomenclatorul terapeutic al R.S.R. Nivelul maxim al analgeziei după administrare de dextropropoxifen se obține la 2—3 zile de tratament regulat, la 4—6 ore. Dozele mari induc fenomene de excitație a sistemului nervos central: confuzie și halucinație. Doza propusă este de 50—100 mg dextropropoxifen + 250—600 mg aspirină, sau 50—100 mg dextropropoxifen + 500 mg paracetamol.

Dextropropoxifenul se găsește sub 2 forme: napsylat și hidroclorid. Dozele echianalgetice sînt 100 mg dextropropoxifen napsylat = 65 mg dextropropoxifen hidroclorid.

Pentazocina, opiaceu agonist-antagonist slab, nu se indică în tratamentul durerii cronice datorită acțiunii analgetice de scurtă durată (2—3 ore).

9.3.5.
Analgetice opiacee majore

Aceste medicamente constituie modalitatea principală de tratament a durerilor neoplazice medii și severe. Pentru obținerea unor rezultate bune este necesară buna înțelegere și cunoaștere a caracteristicilor lor farmacologice.

Tratamentul cu antalgice majore se asociază cu fenomene de toleranță, dependență fizică și dependență psihică.

Toleranța se caracterizează prin scăderea efectelor medicamentului după o perioadă de timp de administrare; pentru obținerea aceluiași efect analgetic sînt necesare doze crescute de medicament.

Dependența fizică se caracterizează prin apariția fenomenelor de abstinență la încetarea bruscă a administrării opiaceelor.

Dependența psihică este un sindrom psihic, caracteristic abuzului de droguri, manifestat prin necesitatea imperioasă de administrare a medicamentului în cantități progresive pentru procurarea cărora individul alterat psihic este gata să comită orice ilegalitate.

Restrîngerea curentă a administrării de opiacee la faza terminală a evoluției bolnavilor cu cancer se datorește în primul rînd temerii ca bolnavul să nu devină dependent psihic de drog. Această atitudine este în prezent considerată incorectă. La bolnavii cu durere cronică fenomenul de dependență psihică este rar întîlnit, spre deosebire de toleranță și dependență fizică. Dacă în urma altor tratamente bolnavul încetează să aibă durere, scăzînd progresiv doza de opiaceu major într-un interval de 2—3 săptămîni, el poate fi privat complet de drog, fără apariția fenomenelor de abstinență.

La începerea unui tratament cu opiacee majore se va ține seama de cîțiva factori: vîrsta, starea nutrițională, extinderea bolii (mai ales afectarea emonctorilor — ficat și rinichi). La limitele extreme de vîrstă, doza de început trebuie să fie mai redusă datorită particularităților farmacocinetice și a răspunsului mai intens la medicament. Malnutriția limitează de asemenea doza de opiaceu prin modificările compoziției și funcției organismului. Calea preferată de administrare rămîne cea orală, cu excepția bolnavilor cu intoleranță digestivă (vărsături incoercibile) sau cu deglutiție dificilă sau abolită. În aceste cazuri, medicamentul va fi administrat pe o cale alternativă: sublingual, intrarectal, parenteral sau intrarahidian.

Doza de medicament depinde de intensitatea durerii, de tratamentele anterioare, de starea funcțională a bolnavului. Majoritatea opiaceelor se metabolizează hepatic și se excretă renal. Afecțiunile hepatice coexistente nu constituie o contraindicație absolută de administrare a opiaceelor; ele presupun numai reducerea dozelor și o atenție sporită în monitorizarea bolnavilor în vederea constatării prompte a efectelor secundare și tratării lor. Unele boli hepatice și renale fiind însoțite de scăderea albuminelor serice, transportorii plasmatici ai majorității medicamentelor, nivelul circulant al opiaceelor libere rămîne crescut, disponibilitatea pentru receptori crește, deci efectele vor fi mai puternice, mai prompte și de durată (aceleași efecte sînt evidente și la celelalte medicamente).

Principiile de administrare a opiaceelor. Tratamentul cronic cu opiacee trebuie să respecte anumite reguli (Foley și Saundersan, 1985):

- Începerea tratamentului cu un medicament specific pentru o cauză dată;
- Cunoașterea farmacologică a medicamentului prescris:
  - — diferența dintre potență și eficacitate
  - — durata efectului analgetic

— farmacocinetica medicamentului
— dozele echianalgetice
— modul de administrare.

- Adaptarea modului de administrare la necesităţile bolnavului;
- Administrarea se face regulat;
- Folosirea unor asocieri medicamentoase în scopul creşterii analgeziei:

— analgetic opiaceu puternic + analgetic neopiaceu
— analgetic opiaceu puternic + antihistaminic
— analgetic opiaceu puternic + stimulant central etc.

- Evitarea asocierilor care cresc efectele secundare, fără să amelioreze analgezia:

— opiaceu puternic + benzodiazepine
— opiaceu puternic + fenotiazine

- Tratarea efectelor secundare în mod corect;

TABELUL 9.IX

Compararea căilor de administrare a opiaceelor (C. Brian Tuttle, 1985)

Calea de administrare	Avantaje	Dezavantaje
Orală	— Elimină disconfortul şi complicaţiile psihologice ale injectărilor repetate — Conferă independenţă — Administrarea soluţiilor este avantajoasă pentru bolnavii cu tulburări de deglutiţie — Poate fi uşor modificată doza	— Se asociază cu greaţă şi vărsături persistente la un număr restrîns de bolnavi
Parenteral	— Cale alternativă pentru bolnavii cu greaţă şi vărsături persistente — Indicată pentru bolnavii care nu pot înghiţi — Acţiune mai rapidă — Indicată în caz de ineficienţă a tratamentului peroral sau cînd se cer doze mari — Perfuzarea continuă determină un nivel analgetic constant ● permite reducerea dozei, fenomene secundare mai reduse (depresie respiratorie, somnolenţă) ● doza poate fi uşor modificată ● timpul afectat îngrijirii bolnavului este redus	— Greu de administrat la bolnavii ambulatori — Asociată cu frecvenţă crescută a efectelor secundare nervos centrale, cardiovasculare şi respiratorii — Injectarea i.m./s.c. este dureroasă şi determină mai frecvent dependenţă psihologică — Perfuzia i.v. continuă ● supradozare accidentală ● creşte riscul sinuciderilor ● necesită aparatură specială
Rectală	— Indicată la bolnavii cu deglutiţie abolită, debilitaţi sau cu greaţă şi vărsături incoercibile — Indicată la bolnavii nespitalizaţi — Elimină injecţiile	— Întîrzierea începerii analgeziei — Neconvenabilă pentru bolnav

Scanned with OKEN Scanner

- Atenție la dezvoltarea toleranței;
- Reducerea treptată a dozelor, cînd e cazul;
- Respectarea dozelor individualizate la bolnav;
- Să nu se utilizeze placebo pentru tratament;
- Anticiparea complicațiilor
  — supradozarea
  — dependența de drog.

Se preferă administrarea perorală sau intrarectală, ținînd seama de caracteristicile de absorbție ale medicamentelor. Calea parenterală rămîne o alternativă pentru anumite situații, pe perioade cît mai scurte de timp. Tabelul 9.IX arată avantajele și dezavantajele diverselor căi de administrare ale opiaceelor.

Opiaceele folosite în tratamentul durerii cronice sînt sistematizate în tabelul 9.X. Ele fac parte atît din clasa agoniștilor puri, cît și din clasa agoniști-antagoniștilor de morfină. Proprietățile lor sînt analizate în funcție de cele ale morfinei, considerată ca substanță-etalon, cel mai frecvent folosită în tratamentul durerii cronice.

9.3.5.1. Morfina

Este unul din alcaloizii conținuți în opium, fiind ca structură chimică un derivat de fenantren (4-fenilpiperidină tetraciclică). Sub formă de clorhidrat și sulfat, morfina este hidrosolubilă. Se absoarbe lent din tractul digestiv și mult mai rapid după injectare subcutană (s.c.) sau intramusculară (i.m.). Se metabolizează preponderent hepatic, o parte prin glicuronoconjugare (se transformă în metabolitul morfin-3-glicuronid, inactiv), o parte prin N-demetilare (formînd metabolitul inactiv nor-morfină), iar o parte prin metilare (transformîndu-se în codeină, mai puțin activă). La sugar și copilul mic metabolizarea este deficitară. Aproximativ 90% din morfina administrată se elimină renal, sub formă metabolizată în primele 24 de ore, eliminarea completă făcîndu-se în 2—3 zile. În afară de urină, morfina se elimină și prin bilă, suc gastric și lapte. Traversează placenta.

După administrare morfina, ca și celelalte opiacee, se repartizează neuniform în organism, în diferitele compartimente. Întîi ajunge în compartimentul central (sîngele), apoi datorită vascularizației bogate se distribuie în compartimentul cerebrospinal și viscere. În aceste compartimente, cu precădere în primul, sînt concentrați receptorii specifici pentru opiacee, prin intermediul cărora se exercită acțiunea lor. Decalat în timp, morfina se distribuie și în al treilea compartiment — țesutul periferic. Și acest compartiment deține receptori opiacei, dar muți, fără expresie clinică. Cînd nivelul plasmatic scade, morfina se eliberează de pe acești receptori și recirculă. Între cele trei compartimente există o redistribuție continuă a substanțelor opiacee, ceea ce explică efectul lor prelungit, definit ca morfinizare. Datorită acestei redistribuții, au loc efectele depresoare întîrziate care apar după un interval liber de la administrare și care nu sînt dictate de durata de acțiune a medicamentului.

Acțiunea morfinei: a. *Asupra sistemului nervos central.* Acțiunea principală, pentru care este utilizată în practică este analgezia. Aceasta

este de tip central și este indusă prin intermediul receptorilor opiacei atît în creier, cît mai ales în măduvă. O altă acțiune a morfinei este cea euforizantă. Starea de euforie este însoțită de unele modificări ale funcțiilor psihice: atenția și autocontrolul diminuă, dar ideația nu este mult afectată. Euforia se însoțește și de introvertire, de o desprindere de mediul ambiant. Această stare constituie cauza morfinomaniei. În doze mari, dă somnolență, mai ales la începutul tratamentului. Cu timpul se instalează toleranță pentru acest fenomen. Uneori, mai ales la femei, morfina dă o stare de agitație psihică, alteori poate să apară disforia însoțită de anxietate. Morfina deprimă centrul respirator prin scăderea sensibilității acestuia la bioxid de carbon, ceea ce este cauza instalării insuficienței ventilatorii. Cînd se ajunge la o paralizie a centrului respirator, survine moartea prin asfixie. Morfina deprimă centrul tusei, care este mai sensibil la acest drog decît centrul respirator. În doze moderate excită trigger-ul vomei și dă vărsături. La doze mari și acest centru este inhibat. Toleranța la efectul emetic survine în cursul tratamentului cronic.

În măduva spinării inhibă reflexele polisinaptice, dar le exacerbează pe cele oligosinaptice, medulare.

b. *Asupra sistemului nervos vegetativ.* Morfina și celelalte opiacee acționează în 4 stadii, în funcție de doza administrată.

(a) O doză mică induce un efect de stimulare parasimpatică

(b) O doză mai mare determină o stabilizare vegetativă. Aceasta este doza terapeutică.

(c) Crescînd doza, apare simpaticotonie.

(d) Dozele maxime determină apariția unei dereglări vegetative.

La morfină între stadiile II și III există o diferență mare de doză, ceea ce permite o bună maniabilitate a medicamentului. Spre deosebire de aceasta, la petidină (meperidină, mialgin), diferența dintre dozele care determină stabilizare vegetativă și simpaticotonie este mică, ceea ce nu permite creșterea dozelor în scop analgetic.

c. *Asupra hipotalamusului și sistemului endocrin.* Morfinicele scad răspunsul hipotalamusului la stimulii aferenți. Poate să determine hipotermie ușoară prin efect asupra centrului termoreglator, efect care, sumat cu vasodilatația periferică și diminuarea activității motorii, accentuează hipotermia. Favorizează eliberarea de hormon antidiuretic, care va scădea fluxul urinar. Asociat cu efectele directe asupra aparatului urinar, va da oligurie și retenție urinară. La om, are efect hiperglicemiant slab.

d. *Acțiunea asupra tubului digestiv* se datorește acțiunii directe a morfinei asupra receptorilor opiacei din plexurile nervoase ale peretelui tubului digestiv; efectul este creșterea secreției de serotonină, scăderea tonusului musculaturii netede longitudinale și creșterea tonusului sfincterelor. Rezultatul este întîrzierea tranzitului digestiv.

În stomac scade secreția de acid clorhidric, scade motilitatea gastrică, crește tonusul muscular al antrului și al primei porțiuni a duodenului, determinînd o încetinire a trecerii alimentelor din stomac în duoden, cu aproximativ 12 ore, ceea ce reprezintă jumătate din încetinirea totală a tranzitului.

Diminuă secreția biliară și pancreatică, crește tonusul sfincterului Oddi, crește presiunea retrograd în căile biliare, în felul acesta întîrziind

TABELUL 9.X

Opiacee uzuale în tratamentul durerii de cancer

Denumirea	Cale de administrare	Doză echi-analgetică (mg)	Acțiune maximă (h)	Durata de acțiune (h)	Semiviață plasmatică (h)	Comentarii	Precauții
0	1	2	3	4	5	6	7
Agoniști MORFINA	i.m. peroral (p.o.)	10 60	0,5–1	4–6	2–3,5	Morfina este standardul de comparație al tuturor opiaceelor	Depresie respiratorie (astm bronșic), presiune intracraniană crescută, insuficiență hepatică
Petidina (Meperidina, Mialgin)	i.m. p.o.	75 300	0,5–1 1–2	4–5 4–6	3–4	Durata de acțiune mai scurtă; potență mai mică administrată per-oral. Se transformă în normeperidină, metabolit toxic	Se cumulează, determinînd excitația SNC Nu se administrează bolnavilor cu insuficiență renală și celor sub tratament cu IMAO
Metadona (Sintalgon)	i.m. p.o.	10 20	0,5–1 1,5–2	4–6 4–7	15–30	Acțiune bună și administrată peroral Durată lungă de înjumătățire plasmatică	Se cumulează, ca și morfina Determină depresia SNC
Levorphanol	i.m. p.o.	2 4	0,5–1 1,5–2	4–6 4–7	12–16	Ca și metadona	Ca și metadona
Oxycodon	p.o.	30	1	4–6	?	Se folosește numai în combinații (5 mg% doză) cu paracetamol (percocet) sau aspirină (percodan) care limitează creșterea dozei	Ca morfina

Heroina	i.m. p.o.	5 (60)	0,5—1 1,5—2	4—5 4—7	0,5	Durata de acţiune mai scurtă, se transformă în metaboliţi (şi morfină). (Nu este în comerţ.)	Ca morfina
Hydromorphone	i.m. p.o.	1,5 70	0,5—1 1,5—2	4—5 4—7	2—3	Ca heroina	Ca morfina
Oxymorphone	i.m.	1	0,5—1	4—6	?	Ca morfina	Ca morfina
Codeina	i.m. p.o.	130 200	0,5—1	4—6	3	Ca morfina Potenţa perorală foarte bună	Ca morfina
Agonişti—Antagonişti Pentazocina (Fortral)	i.m. p.o.	60 180	0,5—1 1,5—2	4—6 4—7	2—3	Agonist-anatagonist, dă mai rar dependenţă	Poate avea efecte psihotomimetice, poate precipita sindromul de abstinenţă. Nu se administrează în infarctul miocardic acut
Nalbuphine	i.m.	10	0,5—1	4—6	5	Ca pentazocina	Incidenţa sindroamelor psihotomimetice mai redusă ca la pentazocină
Butorphanol	i.m.	2	0,5—1	4—6	2,5—3,5	Ca nalbuphina	Ca pentazocina
Parţial agonişti Buprenorphina	i.m. s.c.	0,4 0,8	0,5—1 2—3	4—6 5—6	?	Parţial agonist de tip morfinic, dă mai puţin dependenţă. Nu are efecte psihotomimetice	Poate precipita sindromul de abstinenţă

Scanned with OKEN Scanner

digestia în intestinul subțire. Crește tonusul de repaus al musculaturii intestinului subțire, cu apariția de spasme periodice, crește amplitudinea contracțiilor ritmice nepropulsive, scade amplitudinea contracțiilor propulsive. Capătul proximal al intestinului subțire (duodenul) este mai afectat decît cel distal (ileonul). Ulterior, urmează o relativă hipotonie. Prin acțiunea asupra intestinului subțire se adaugă încă un sfert din totalul încetinirii tranzitului digestiv. Efectele asupra intestinului subțire sînt antagonizate de doze mari de atropină. Spasmul sfincterului Oddi poate fi combătut cu succes cu atropină și nitroglicerină.

Are aceeași acțiune de creștere a tonusului de repaus asupra intestinului gros, cu creșterea amplitudinii contracțiilor nepropulsive și reducerea celor propulsive, întîrziind tranzitul cu încă un sfert din total.

e. *Asupra aparatului urinar* morfina și agoniștii opiacei cresc tonusul și amplitudinea contracțiilor ureterului, cresc tonusul mușchiului detrusor al vezicii, cresc tonusul sfincterului vezical, determinînd în final retenția urinară.

f. *Asupra uterului*. Deoarece morfina scade amplitudinea contracțiilor uterine, poate prelungi travaliul în cursul nașterii.

g. Prin eliberare de histamină, morfina poate induce *bronhospasm*, mai evident la bolnavii astmatici. Tot prin efect histaminic se explică apariția urticariei și a pruritului și în foarte rare cazuri a accidentelor anafilactice majore după administrarea de morfină.

h. *Asupra aparatului cardiovascular*, acțiunea morfinei depinde de doza administrată. Dozele mici, prin efectul vegetativ parasimpatic dau bradicardie, fără alterarea tensiunii arteriale. Creșterea dozei determină o vasodilatație periferică, coronariană, pulmonară, cerebrală, cu efect terapeutic favorabil. O creștere mai marcată a dozelor de morfină prin stimulare simpatică, va induce semnele caracteristice hipersimpaticotoniei (clinic identice lipsei de analgezie). În doze foarte mici, prin efectul inhibitor are loc scăderea debitului cardiac ca urmare a inotropismului și dromotropismului negative, urmate de hipotensiune arterială.

Efectele morfinei și a agoniștilor de morfină pot fi combătute prin administrarea antagoniștilor de morfină. Aceștia se leagă de receptorii opiacei, formînd un complex receptor-antagonist inactiv, blocînd în felul acesta receptorul. În prezența opiaceelor există o competiție în receptori, cîștigată de antagoniști, care au o afinitate mai mare. Substanțele antagoniste pure ale morfinei sînt: naloxonul, diprenorfina și naltrexonul.

În afara celor două clase de substanțe amintite: agoniști și antagoniști de morfină, mai există și clasa agoniști-antagoniștilor, care au atît proprietățile uneia, cît și ale celeilalte grupe, în proporție diferită de la substanță la substanță. În receptorii opiacei aceștia au capacitatea să facă o legătură activă și una inactivă. Efectul de inactivare se manifestă prin combaterea efectelor morfinice ale unui opiaceu administrat anterior. Ele pot fi clasificate în funcție de putere analgetică în 3 clase (tabelul 9.XI).

Pentru practica medicală sînt importanți nalorphin, buprenorphina și noloxonul.

TABELUL 9.XI

Substanțe agonist-antagoniste morfinice

Denumirea	Puterea analgetică comparată cu a morfinei	Puterea antagonistă comparată cu a naloxonului
I. *Analgetice slabe*		
Tilidină	1/30	
Tramadol	1/2	
Oxilorfan	1/10	
Pentazocină	1/3	1/50
II. *Analgetice medii*		
Nalorphină	1	1/10
Levalorphan	1/2	1/6
Nalbuphină	1/2	1/2
Nalmexonă		
III. *Analgetice puternice*		
Butorphanol	7	1/50
Ciclazocine		
Ketazocine		
Buprenorphine (Temgesic)	40	1/10

Morfina este considerată medicamentul de elecție în tratamentul durerii cronice nociceptive de origine somatică și/sau viscerală de intensitate medie și severă. Autorii anglo-saxoni și Comitetul pentru Cancer al OMS (Cancer Pain Relief, 1986) recomandă administrarea perorală a medicamentului, sub formă de soluție apoasă de morfină sulfat sau clorhidrat. Soluția poate fi în concentrații crescînde de la 1 mg/ml la 20 mg/ml. Pentru conservarea acestei soluții, mai ales cînd se păstrează la temperaturi mai crescute, este necesară o protecție antimicrobiană. Aceasta se obține prin adăugarea de alcool absolut. Gustul amar al soluției poate fi mascat prin adăugare de sirop, în funcție de preferința bolnavului. Se recomandă ca această soluție să fie păstrată la loc răcoros și uscat. Această formulă derivă din cocktailul Brompton, larg utilizat de anglo-saxoni. Acesta este un preparat antalgic pe bază de morfină în soluție apoasă, sterilizată cu alcool absolut, care acționează și ca anxiolitic, conținînd cocaină hidroclorică (pentru efectele centrale stimulatorii), apă cloroformată (pentru efectul analgetic) și sirop. Se prepară conform mai multor rețete, ceea ce a dat naștere la confuzii în aprecierea dozei de analgetic administrată. Din această soluție se administrează bolnavului o cantitate care să conțină doza de morfină recomandată, la fiecare 4 ore. Crescînd cantitatea de morfină se va obține o concentrație crescută; în felul acesta creșterea dozei de analgetic nu modifică cantitatea de soluție ingerată. Pe baza datelor clinice s-a constatat că soluția de morfină sterilizată cu alcool și îndulcită are același efect cu cocktailul Brompton. În unele țări există tablete de morfină care conțin între 10 și 100 mg de substanță per tabletă. Se recomandă ca să fie administrată la intervale de 8—12 ore. Dezavantajul lor constă în faptul că doza inițială este mai greu de stabilit și efectele secundare datorate cumulării sînt mai frecvente.

La noi în țară se pot prepara soluții și cașete cu morfină din substanța de bază: morfina clorhidrat. Conform legislației în vigoare zilnic se pot administra 0,06 g morfină sub această formă.

Cantitatea de morfină pe doză administrată peroral la fiecare 4 ore, pentru a realiza o analgezie optimă, variază între limite foarte largi, cuprinse între 5 și 200 mg. Pe loturi mari de bolnavi s-a stabilit că cea mai frecventă doză este între 5 și 30 mg la fiecare 4 ore, analgezia rezultată fiind de bună calitate.

Un imperativ major al tratamentului antalgic este, după cum s-a arătat, administrarea la ore fixe, astfel stabilite, încît analgezia să nu dispară înaintea următoarei doze. Avantajele și dezavantajele tratamentului peroral cu morfină sînt prezentate în tabelul 9.IX.

Pentru bolnavii ambulatori și familiile lor, posologia trebuie corect înscrisă pe o listă. Orarul preferabil este: orele 06 — 10 — 14 — 18 — 22 — 02, asigurîndu-se în felul acesta intervalul de somn necesar. Se începe cu o doză mică, de exemplu 5 mg la 4 ore sau cu o doză echianalgetică din alt opiaceu. Dacă bolnavul este somnolent după prima doză de morfină și analgezia optimă este corespunzătoare, a doua oară se va da înjumătățită. Dacă dimpotrivă, după primele 24 de ore de tratament analgezia este insuficientă, se va crește doza cu 50% din doza precedentă. Uneori, la începutul tratamentului, pentru obținerea unei analgezii suficiente negrevată de efecte secundare nedorite, se recomandă scurtarea intervalelor și reducerea dozelor. Bolnavul trebuie reevaluat după primele 24—72 de ore de tratament. Dacă nici după acest interval analgezia nu este bună sau dacă au apărut efecte secundare importante, se va modifica antalgicul. Pe tot parcursul tratamentului se va ține seama de posibilitatea apariției efectelor secundare, care trebuie prevenite și tratate cînd au apărut; se va ține seama și de componenta psihică a durerii, de efectele medicației asupra personalității bolnavului. Dacă nici acest tratament nu este suficient sau efectele secundare sînt grave, se va trece la o evaluare mai atentă a etiologiei durerii (de exemplu durere de deaferentare, unde se obțin rezultate superioare prin procedee neurochirurgicale și medicamente antiepileptice).

Cînd se hotărăște schimbarea analgeticului cu altul, cu formulă chimică distinctă, sperînd astfel ca efectele secundare să nu mai apară, pentru stabilirea dozei de început se va ține seama de puterea lui analgetică comparată cu a morfinei și de calea de administrare. Exemple:

Medicamentul	*Doza de început (peroral)*
Morfina	5—10 mg
Metadona (sintalgon)	5—10 mg
Petidina (mialgin)	50—100 mg
Buprenorphină (temgesic)	0,2—0,4 mg sublingual

În timpul nopții se poate renunța la o doză de analgetic mărind însă doza precedentă cu 50—100%. În felul acesta se evită trezirea bolnavului din somn, efectul sedativ al opiaceului ameliorînd somnul. Asocierea cu un antidepresiv triciclic, eventual cu un somnifer (dacă pe parcursul tratamentului persistă insomnia) concură la acest deziderat.

9.3.5.2.
Alte opiacee majore

Metadona (sintalgon). Efectele sale sînt în general cele ale morfinei Se absoarbe bine pe cale digestivă. Administrată peroral, are jumătatea eficienței administrării intramusculare sau subcutane. Problema cumulării se pune în special la vîrstnici și la bolnavii debilitați. Maximul de analgezie și efecte secundare survin între 4 și 14 zile de la începutul tratamentului. La o singură administrare, metadona are aceeași putere analgetică ca și morfina, dar după administrări repetate este de cîteva ori mai potentă. Are durată de acțiune mai lungă, analgezia durînd 6—8 ore. Această durată lungă de acțiune se explică prin semiviața plasmatică lungă de 5 ore. Nu are prag maxim de dozare ca morfina

Doza recomandată pentru începutul tratamentului este de 2,5—5 mg administrate la 6—8 ore. Contraindicațiile metadonei se datoresc cumulării plasmatice marcate și efectelor nervos centrale. Acest medicament se va administra cu prudență la vîrstnici, psihopați, la bolnavii cu sindroame confuzive și la cei cu insuficiență pulmonară, hepatică sau renală severă.

Rifampicina și alte tulburculostatice accelerează metabolizarea metadonei, precipitînd apariția fenomenelor de abstinență.

Petidina (meperidina — SUA; mialginul(+), dolantin/Hoechst) este un opioid sintetic. Efectele sînt în general aceleași ca și cele ale morfinei, dar are în plus și efecte atropinice. Potența sa este de aproximativ 1/3 la administrarea perorală față de cea subcutană sau intramusculară. Puterea sa analgetică comparativă cu cea a morfinei este de 1/8. Este mai eficientă decît codeina. Petidina nu este un medicament alternativ pentru morfină. Trebuie administrată prea frecvent, iar la doze echianalgetice are aceleași efecte secundare. Supradozarea (doze peste 200 mg la 3 ore) duce la apariția fenomenelor de excitație a sistemului nervos central manifestate clinic prin tremor, agitație și convulsii. Nu se poate administra bolnavilor cu insuficiență renală, deoarece crește riscul complicațiilor nervoase. Fenobarbitalul și clorpromazina cresc toxicitatea petidinei. Conform legislației în vigoare în țara noastră se indică administrarea de pînă la 3 fiole/zi de mialgin.

Opium standardizat (Opium pulveratum). Este latexul uscat obținut din capsulele de *Papaver somniferum*, conținînd 10% alcaloizi exprimați în morfină. Din el se pot prepara comprimate, supozitoare, pulberi. Conform legislației în vigoare se pot administra doze de 0,01—0,03 g o dată, doza maximă fiind de 0,15 g, iar pentru 24 de ore de 0,5 g.

Opium concentratum (pantopon, omnopon) este un amestec de alcaloizi de opium sub formă de clorhidrat, conținînd 48—51% morfină și 28—31% alți alcaloizi. Se administrează sub formă de pulberi, supozitoare, în doze de 0,01—0,03 g. Soluția injectată conține 2% alcaloizi de opium. Doza maximă pentru o administrare este de 0,04 g, doza maximă pentru 24 de ore fiind de 0,12 g.

Piritramida (dipidolor-Janssen). Puterea analgetică este comparabilă cu a morfinei, 16 mg dipidolor avînd același efect analgetic cu 10 mg morfină. Durata de acțiune este mai lungă decît a morfinei, de circa 6 ore. Avantajoase sînt efectele secundare mai puțin exprimate ca la mor-

fină: depresia respiratorie mai redusă, lipsa efectelor psihotrope. Se administrează intramuscular sau subcutan 15 mg o dată.

Hidromorfon (dilaudid-Knoll; dihydromorphinonum hydrocloricum-Ph. Helvetica). Puterea analgetică a acestui medicament este de 6 ori mai mare decît a morfinei, durata de acțiune este mai scurtă, pînă la 3 ore. Doza inițială administrată este de 1 mg i.m. sau 4—8 mg peroral la fiecare 4 ore. La noi în țară se găsesc fiole de hidromorfon conținînd 2 mg/ml. Conform legislației în vigoare se pot administra 1—2 fiole/zi. Pentru a suma efectelor analgetice efecte anticolinergice, hidromorfonul a fost asociat cu atropină (preparatul hidromorfon-atropină) sau scopolamină (hidromorfon-scopolamină). Din aceste preparate se indică aceleași doze ca și la hidromorfon simplu.

Levorphanol este de 5 ori mai puternic ca morfina; durata de acțiune este lungă, de 6 ore. Ca și metadona, se cumulează dînd sedare. Doza de debut este de 1—2 mg i.m. sau 2—4 mg peroral, administrat la 6—8 ore.

Buprenorphina (temgesic) este un analgetic puternic din grupul agonist-antagoniștilor de morfină. Acest grup de substanțe nu se asociază cu alte opiacee, prin componenta lor antagonistă putînd reduce analgezia. Buprenorphina are un prag maxim de dozare. Efectul analgetic este maxim la o doză de 1 mg administrată i.m. Începutul acțiunii este rapid, la 30 de minute, efectul maxim obținîndu-se la 3 ore, iar durata analgeziei eficiente este de 6—9 ore. Regimul de administrare optim este la 8 ore. Există posibilitatea de administrare a medicamentului pe cale sublinguală. Crescînd doza de buprenorphină, apare euforia. Dacă efectul analgetic al buprenorphinei nu mai este satisfăcător, se poate trece la administrarea perorală a morfinei. Doza de început a tratamentului cu morfină se calculează multiplicînd cu 100 doza zilnică precedentă de buprenorphină și repartizînd cantitatea calculată la intervale de 4 ore. Buprenorphina este deosebit de avantajoasă față de celelalte opiacee datorită simplității administrării și efectului analgetic prelungit.

Opiaceele care se găsesc în Nomenclatorul de medicamente pe 1986 al Ministerului Sănătății, precum și dozele pentru o administrare, dozele pe zi, sinonimele denumirilor comerciale, precum și forma farmaceutică sînt cuprinse în tabelul 9.XII.

9.3.5.3.
Efecte secundare ale opinaceelor

Efectele secundare nu depind de calea de administrare ci de doză. Dozele echianalgetice au efecte secundare comparabile. În funcție de teritoriul de manifestare, efectele secundare ale analgeticelor opiacee majore sînt (tabelul 9.XII):

— *În sistemul nervos central:*

- euforie, disforie
- sedare
- creșterea pragului de convu`sie
- depresia respiratorie centrală
- depresia reflexului de tuse
- excitarea triggerului vomei (greață și vărsături)

TABELUL 9.XII

Analgezice opiacee din țară

Denumirea românească	Sinonime	Doza pe doză (mg)	Doza maximă pe 24 ore (mg)	Forma farmaceutică
Hidromorfon	Dilaudid, dihydromorphinonum, hydrocloricum	1–2 mg	4 mg	Fiole a 2 mg
Hidromorfon-atropina	Dilaudid-atropin	1–2 mg+0,3 mg	4 mg	Fiole a 2 mg
Hidromorfon-scopolamina		1–2 mg	2 mg	Fiole a 2 mg
Morfina		10–20 mg	60 mg	Fiole a 20 mg
Morphini hydrochloridum (subst. bază)		20 mg	60 mg	Rețete magistrale: pulberi, tablete, supozitoare, soluții injectabile 1 – 2%
Opium concentratum (50% Morfină)	Omnopon, pantopon	10–40 mg	120 mg	Rețete magistrale: pulberi, supozitoare, soluții injectabile 2%
Opium pulveratum (10% Morfină)		10–30–150mg	500 mg	Rețete magistrale: pulberi, tablete, supozitoare
Sintalgon	Mecodin, phenadon depriodol	2,5 mg	10 mg	tablete a 2,5 mg
Mialgin	Dolantin, dolcontral, meperidine, pethidină, dolosal	100 mg	300 mg	tablete a 100 mg
Dipidolor	Piritramidă	15 mg		fiole a 15 mg
Codeinum (subst. bază)		100 mg	300 mg	Sirop-rețete magistrale
Codeini phosphas		150 (10–30)	400	Pulberi, soluții
Codeini hydrochloricum		150(10–30)	400	tablete
Fentanyl	Sublimaze Sublimaze-citrat	intratecal; 0,1 mg peridural		soluție injectabilă

— *În tractul gastrointestinal:*

- reducerea secreției
- reducerea tonusului musculaturii netede a căilor biliare și a tubului digestiv
- constipație

— *Asupra aparatului genito-urinar:*

- retenție urinară

— *Asupra sistemului vascular:*

- hipotensiune ortostatică

— *Alte efecte secundare:*

- reacții anafilactice
- reacții vegetative, transpirație, hiperglicemie, uscăciunea gurii, mioză
- antidiureză

— *Sindromul de abstinență* la narcotic opiaceu. Se caracterizează prin următoarele fenomene:

- nervozitate, iritabilitate
- confuzie
- accentuarea durerii
- transpirație
- dureri articulare și musculare
- diarei și crampe abdominale
- paloare
- greață și vărsătură

și apare la încetarea bruscă a administrării opiaceului, după o perioadă mai lungă de tratament (Kudrow și Sammons; 1985).

Sedarea și somnolența variază în funcție de medicament și doză, putînd să apară după una sau mai multe administrări. Uneori efectul este salutar, dar în mod curent este indezirabil asociat cu analgezia, în special la bolnavii ambulatori. Acest efect este datorat activării receptorilor opiacei difuz în substanța reticulată și cortex. Tratamentul constă în reducerea dozei, creșterea frecvenței de administrare, schimbarea drogului cu unul cu perioadă de înjumătățire plasmatică mai redusă. Amfetaminele asociate tratamentului combat acest efect. Cînd sedarea este puternică, se întrerupe administrarea altor substanțe care ar putea contribui la apariția ei; benzodiazepină, butirofenonă, fenotiazină, barbiturice, antihistaminice.

Depresia respiratorie este cel mai grav efect secundar al opiaceelor. Apare după administrare de scurtă durată și este precedată sau însoțită de alte simptome și semne. Toleranța pentru acest efect secundar apare repede în cursul tratamentului. Dacă apare, depresia respiratorie poate fi tratată cu naloxon 0,4 mg/ml în doze repetate sub supraveghere continuă sau cu nalorphină 1 mg/ml intravenos, în doze repetate. La bolnavii la care depresia respiratorie apare după o perioadă lungă de tratament, administrarea antagonistului se face cu prudență, diluînd 1 ml naloxon (0,4 mg) cu 10 ml de ser fiziologic și administrînd din această soluție doze repetate sub supraveghere continuă, pentru a preîntîmpina apariția fenomenelor acute de abstinență. La unii bolnavi, înainte de a administra naloxonul trebuie practicată intubația traheală pentru a preveni aspirația prin hipersalivație și spasmul bronșic induse de naloxon. La bolnavii pretratați cu petidină pentru a preveni criza epileptiformă, naloxonul se administrează în soluție diluată, în doze mici și repetate. În

cursul fenomenelor de abstinență la bolnavii neoplazici revine durerea, cu o intensitate deosebită.

Greața și vărsăturile apar datorită unei zone chimioreceptoare situată în bulbul cerebral excitată de opiaceu. Incidența lor este remarcabilă, mai ales la bolnavii ambulatori. Toleranța pentru acest simptom se dezvoltă în general pe parcursul tratamentului. Dacă un bolnav are greață și vărsături la unul din medicamente, nu este cert că va avea aceleași efecte secundare și la alt opiaceu. De aceea se pot schimba analgeticele, ținînd seama de doza echianalgetică.

Constipația este rezultatul acțiunii directe a medicamentelor opiacee asupra tractului gastrointestinal, reducînd secreția și motilitatea intestinală. O dată cu începerea tratamentului opiaceu, se iau și măsurile de normalizare a tranzitului: regim alimentar bogat în celuloză, laxative, uneori clisme evacuatoare. Toleranța la acest simptom apare foarte tîrziu în cursul tratamentului, în mod paradoxal dispărînd durerea, dar menținîndu-se disconfortul datorat constipației.

Mioclonii multifocale și crize epileptice sînt semnalate după tratament repetat cu petidină. Se datoresc metabolitului toxic al petidinei — norpetidina, care apare în exces fie datorită dozării, fie cumulării prin reducerea eliminării medicamentului, ca de exemplu în insuficiența renală. Tratamentul constă în înlocuirea petidinei cu morfina. Pentru combaterea crizelor se administrează diazepam i.v.

Confuzia afectează mai ales pe bolnavii vîrstnici în primele zile de tratament.

Intoleranța la morfină. O mică parte din bolnavi acuză vărsături incoercibile prin stază gastrică, alții au sedare persistentă, sindroame psihotice, semne de alergie prin eliberare de histamină (bronhospasm, urticarie). În aceste cazuri se preferă alt opiaceu care să înlocuiască morfina.

La începerea unui tratament cu antialgice opiacee trebuie să se țină seama de posibilele interacțiuni ale lor cu alte medicamente. Fenobarbitalul, accelerînd N-demetilarea petidinei, accentuează fenomenele de excitație ale sistemului nervos central. Rifampicina favorizînd excreția metadonei, produce sindromul de abstinență.

Recent s-a dovedit că este posibilă înlăturarea toleranței apărută la morfină. Hosobuchi (cit. de Klein, 1985) arată că administrînd 1-triptofan timp de 2—9 săptămîni, efectul analgetic al morfinei se păstrează. Explicația acestui fenomen nu este clară, dar se crede că 1-triptofanul este transformat în 5-hidroxitriptofan apoi în 5-hidroxitriptamină (serotonină), care joacă un rol important în medierea analgeziei opiacee prin intermediul căilor descendente corticospinale al căror mediator chimic este. Administrarea cronică de morfină reduce nivelul de serotonină din sistemul nervos central, deci nivelul transmisiei neuronale. Hosobuchi consideră că administrarea în exces a 1-triptofanului va reface cantitatea de serotonină din sistemul nervos central, reducînd astfel toleranța.

9.3.5.4.
Metode noi de administrare a medicamentelor opiacee

Aceste metode de administrare a medicamentelor opiacee la bolnavii cu durere cronică au apărut ca urmare a preocupării de a crește durata și puterea analgeziei, reducînd pe cît posibil efectele secundare.

— Preparatele perorale sînt ambalate într-o membrană semipermeabilă cu orificii de evacuare care reglează eliberarea medicamentului, sau se folosesc materiale celulozice (care adsorb o anumită cantitate de apă), rășine schimbătoare de ioni cu sau fără limitare de difuziune. Acestea sînt cîteva forme noi sub care se prepară medicamentele de administrare per orală. S-a preparat o formă de morfină care eliberează lent substanța activă, menținînd o concentrație plasmatică eficientă de durată, deci un efect analgetic îndelungat. Buprenorphina se administrează ușor, sublingual. Acesta este un avantaj pentru bolnavii neoplazici cu capital venos periferic scăzut, cu toleranță digestivă redusă și cu masă musculară diminuată prin slăbire.

— Altă metodă de a îmbunătăți efectul analgetic al opiaceelor este administrarea lor în perfuzie continuă i.v. Această cale poate fi utilizată atît la bolnavii spitalizați, cît și la cei ambulatori. Menținînd o concentrație plasmatică crescută efectul analgetic este de durată, iar cantitatea de medicament necesară pe 24 de ore este mai mică. S-au folosit pe această cale morfina, petidina, metadona și hidromorfonul. Pentru morfină limita de doză este de 1 mg/oră — 750 mg/oră la adult, iar la copil de 0,6 mg/oră — 80 mg/oră. Dezavantajul constă în greutatea menținerii unei rate de perfuzie ideale și în individualizarea tratamentului. Necesită aparatură specială. Trecerea de la o substanță la alta se face calculînd necesarul de analgetic pe 24 de ore și raportîndu-l la doza echianalgetică de morfină administrată i.m.

— Perfuzia continuă subcutanată se face cu o pompă portabilă și se bazează pe aceleași principii ca perfuzia continuă i.v. Este mai ușor de supravegheat în cazul bolnavilor ambulatori. Pompa poate fi astfel reglată, încît bolnavul să nu poate modifica doza de analgetic eliberat. Locul de puncție subcutană trebuie schimbat zilnic sau la interval de 2 zile. Dezavantajul constă în necesitatea unei aparaturi speciale și în disconfortul datorat puncțiilor repetate.

— Administrarea intrarectală a opiaceelor are același efect cu administrarea perorală. Această cale este preferabilă la bolnavii cu intoleranță digestivă sau în stare prea gravă pentru a putea înghiți. Se pot prepara supozitoare cu doze de morfină variabile, corespunzătoare necesităților. Opiaceul se poate administra și sub formă de clismă, în aceeași doză cu cea de administrare perorală. Substanța activă trebuie diluată în 10—20 ml apă, pentru a evita reflexul de defecare. Pe această cale poate fi administrată morfina, ca și hidromorfonul și opiumul.

— Administrarea opiaceelor pe cale spinală (intrarahidiană și peridurală) este un procedeu care se bazează pe descoperirea în 1975 de către Hughes a receptorilor opiacei în sistemul nervos central. Administrarea directă la locul lor de acțiune este deci logică, avînd avantaje incontestabile, printre care doza foarte mică de medicamente necesară analgeziei este cel mai important. Metoda a fost inițiată de Wang în 1979 și aplicată în tratamentul durerii cronice datorate proceselor neoplazice. Comparativ cu celelalte metode de întrerupere a căilor algomediatoare la nivel spinal, această metodă are avantajul selectivității; ea nu interceptează decît căile ascendente ale durerii, eliminînd în felul acesta efectele secundare caracteristice blocajului chimic la nivel spinal (tabelul 9.XIII), în primul

rînd blocarea simpatică (manifestată clinic prin hipotensiune, uneori colaps), și blocarea căii motorii a cărei expresie clinică o constituie parezele și paraliziile.

TABELUL 9.XIII

Comparație între acțiunea și efectul administrării spinale a opiaceelor și a analgeticelor locale (Cousins și Mather, 1984)

	Opiaceu	Anestezic local
Locul de acțiune	Substanță gelatinoasă din cornul medular dorsal sau alte localizări unde sînt prezenți receptori opiacei	Rădăcinile nervoase
Tipul de blocare	Presinaptică și postsinaptică	Blocarea conducerii impulsului nervos în membrana axonilor
Modalitatea de blocare	Selectivă pentru calea algomediatoare	Blocarea fibrelor simpatice și algomediatoare, dar adesea și a căilor senzitive și motorii
Eficiența Tipul de durere și eficacitatea blocajului		
— Durere operatorie	Analgezie parțială	Analgezie completă
— Durere obstetricală	Analgezie parțială	Analgezie completă
— Durere postoperatorie		
● Primele 24 de ore	Analgezie bună (doză mare)	Analgezie completă
● peste 24 de ore	Analgezie bună (doză mică)	Analgezie completă
— Durere cronică	Analgezie bună	Impracticabilă în mod curent

Un alt avantaj este faptul că analgezia este bilaterală, putîndu-se practica la orice nivel. Studii experimentale pe animal și studii clinice după administrare mai îndelungată de opiaceu la nivel spinal au arătat absența oricărui fenomen de neurotoxicitate.

Pentru administrare spinală se folosesc medicamente opiacee: morfina, petidina hidroclorică, metadona hidroclorică, fentanyl citrat, sufentanyl citrat, lofentanyl cisoxalat și betaendorfina.

Alte medicamente: pentazocina, malorphina, ciclozocina nu produce analgezie cînd sînt administrate la nivel spinal.

Pentru administrare intrarahidiană, cel mai folosit opiaceu este morfina. Doza inițială terapeutică este de 0,5—1 mg administrată în segmentul medular responsabil de inervația regiunii dureroase. Analgezia se instalează la 15—45 de minute după administrarea morfinei, iar durata este de 12—48 de ore. După tratament mai îndelungat, doza trebuie crescută, deoarece apare fenomenul de toleranță, la începutul tratamentului mai rapid, apoi din ce în ce mai lent. Dezavantajul metodei în tratamentul durerii cronice constă în durata scurtă de analgezie conferită, necesitînd reinjectări repetate. Pentru a evita acest neajuns, Onofrio (cit. de Cousins și Mather, 1984) preconizează implantarea unui cateter intrarahidian, care se tunelizează pînă în regiunea toracică anterioară, unde se racordează cu un dispozitiv de administrare automată a medicamentului. Cantitatea injectată poate fi reglată, în funcție de necesități. Dispozitivul se reumple printr-o supapă montată la tegument.

Efectele secundare

a) Cel mai redutabil este depresia respiratorie care poate să survină precoce, dar și tardiv. O bună monitorizare a bolnavilor, administrarea de doze corespunzătoare și tratarea imediată a acestei complicații înlătură riscul de apnee și deces. Cu timpul apare toleranță pentru acest efect secundar, care este mai frecvent la începutul tratamentului. Tratamentul depresiei respiratorii este același ca în cazul administrării pe cale generală a opiaceelor. Există unele condiții care favorizează apariția depresiei respiratorii:

— tratamentul concomitent pe cale generală cu depresoare ale sistemului nervos central și opiacee;

— vîrsta înaintată;

— utilizarea opiaceelor hidrosolubile (morfina este mai hidrosolubilă decît metadona);

— administrarea de doze mari;

— modificarea presiunii lichidului cefalorahidian și deci a circulației acestuia în următoarele condiții:

- creșterea presiunii intratoracice,
- creșterea presiunii intraabdominale,
- ventilație mecanică.

b) Greața și vărsăturile

c) Pruritul cutanat apare și la administrarea pe cale generală a opiaceelor, dar este caracteristic administrărilor intraspinale;

d) Retenția urinară.

Ca și pentru depresiunea respiratorie, și pentru celelalte fenomene secundare se dezvoltă toleranță în cursul tratamentului; dispar rapid după administrare de naloxon i.v. în doze repetate, care nu antagonizează analgezia.

e) Atenție la bolnavii pretratați cu opiacee pe cale generală, care după administrare intrarahidiană pot face sindrom de abstinență (datorită dozei mici și concentrației plasmatice reduse).

Opiaceele pot fi administrate în spațiul peridural, tehnică aplicată la om pentru prima dată în 1979 de Behar. Medicamentele utilizate sînt aceleași ca la administrarea intrarahidiană, dar dozele diferă: petidina 30—100 mg, morfina 5—10 mg, metadona 5 mg, hidromorfon 1 mg, fentanyl 0,1 mg, diamorfină 5—6 mg. Între doza administrată și calitatea și durata analgeziei există o relație liniară; crescînd doza analgezia se accentuează. Inceputul analgeziei este întîrziat comparativ cu administrarea intrarahidiană, durata de acțiune este mai scurtă (17 ore pentru morfină, 7—11 ore pentru metadonă — 5 mg și pentru hidromorfon 1 mg).

Efectele secundare sînt aceleași, însă frecvența și gravitatea lor diferă:

a. Depresia respiratorie este mult mai rară ca la administrarea intratecală, și anume 0,33% pe un studiu de 9 000 de bolnavi (Gustafsson, 1982 — cit. Cousins, 1984).

b. Retenția urinară survine în aceeași proporție comparativ cu bolnavii tratați cu opiaceu pe cale generală. Depinde de medicamentul administrat și de durata tratamentului. Este mai frecventă la bărbați.

c. Pruritul cutanat apare foarte frecvent, între 75 și 100% din cazuri.

d. Greața și vărsăturile sînt mai frecvente la începutul tratamentului; dispar pe parcursul acestuia.

e. Disforia, sedarea și alte efecte asupra sistemului nervos central apar în aceeași proporție ca la administrarea pe cale generală. Un efect specific tratamentului de lungă durată este catatonia.

În tratamentul durerii neoplazice intră în discuție tehnica de administrare peridurală continuă a opiaceelor. Indicația o constituie instalarea toleranței la administrarea pe cale generală a acestor medicamente. În experiența unor autori s-a aplicat această metodă de durată de cîteva luni, cu rezultate încurajatoare (Cousins, 1984).

O variantă a acestor metode, neintrată în practica curentă, este administrarea opiaceelor, cu sau fără adaos de alfaadrenoblocante pe cale stereotaxică direct în ventriculii cerebrali, putînd să inducă analgezie de lungă durată (Devaux — cit. Cousins, 1984)*.

9.3.6. Medicamente adjuvante

Aceste medicamente fără efecte antalgice proprii (cu excepția amitriptilinei și a levomepromazinei), au efect în combaterea durerii neoplazice prin două mecanisme:

— combat anumite tipuri de durere — durerea de deaferentare

— ameliorează simptomatologia psihică corelată cu boala neoplazică.

Aceste medicamente nu se prescriu de rutină. Pentru tratarea diferitelor tipuri de durere se folosesc: anticonvulsivantele, antidepresivele și corticoterapia. Pentru ameliorarea simptomelor psihice ale insomniei, se utilizează neurolepticele, anxioliticele, somniferele și antidepresivele.

În prescrierea unor asocieri medicamentoase între psihotrope și opiacee trebuie ținut seama de faptul că de cele mai multe ori bolnavul neoplazic este debilitat, malnutrit și ne așteptăm ca efectele sumate asupra sistemului nervos central să fie mai pronunțate.

Ca principiu, la început dozele de medicamente psihotrope trebuie să fie mai mici decît cele prescrise în mod curent în terapia bolnavilor psihici.

Medicamentele folosite în tratamentul durerii cronice și efectele lor sînt expuse în tabelul 9.XIV.

---

* În ultimii ani au fost făcute eforturi considerabile pentru descoperirea unor medicamente analgetice care să însumeze avantajele opiaceelor fără să fie grevate de efectele lor secundare.

S-ar părea că un asemenea medicament este flupirtina, un analgetic cu acțiune centrală ca și opiaceele, dar cu structură chimică și configurație sterică mult diferită de a acestora. Ea acționează prin intermediul unei căi algomodulatoare medulare mediată noradrenergic. Analgezia produsă nu e influențată de noloxon, este redusă însă de rezerpină și clonidină (depletori centrali de catecolamine).

Întreruperea tratamentului, chiar după un interval lung de timp, nu dă fenomene de abstinență. Singurul efect secundar pare să fie somnolența. Studiul clinic experimental al acestui nou analgetic se află încă în curs.

Scanned with OKEN Scanner

Medicamente adjuvante

Clasa	Efect					
	Analgetic	Antidepresiv	Anxiolitic	Relaxant muscular	Antiemetic	Anticonfuzional
1. *Anticonvulsivante*						
a. Carbamazepina	+ Durere					
b. Fenitoin	lancinantă					
2. *Psihotrope*						
Neuroleptice						
a. Proclorperazina			+		+	
b. Clorpromazina			+	(+)	+	
c. Haloperidol			+		+	+
d. Hidroxizin	+		++		+	
Anxiolitice						
a. Diazepam			+	+		
Antidepresante						
a. Amitriptilina	+ Durere disestezică Cauzalgie superficială		+	(+)		
3. *Corticoterapie*						
a. Prednisolon	+ Compresiune	(+)				
b. Dexametazon	+ nervoasă Creşterea presiunii intracraniene	(+)				
4. *Miorelaxante*				+		

9.3.6.1. Anticonvulsivante

Carbamazepina (tegretol) şi *fenitoina* sînt medicamente al căror mecanism de acţiune îl constituie scăderea pragului de descărcare spontană a neuronilor. Sînt folosite cu succes în tratamentul durerii cronice de deaferentare şi în tratamentul nevralgiei trigeminale.

• Carbamazepina (tegretol). Doza de debut prescrisă este de 100 mg/zi, putînd fi crescută progresiv cu 100 mg la fiecare 3—4 zile, pînă se atinge o doză maximă de 400 mg, rareori 500—600 mg. Efectele secundare majore ale acestei terapii sînt: greaţa, vărsăturile, ataxia, ameţeala, letargia şi confuzia. Acestea se combat prin reducerea progresivă a dozelor administrate sub monitorizare atentă. La bolnavii neoplazici există riscul dezvoltării leucopeniei, dacă administrarea de carbamazepină urmează imediat chimioterapiei sau se suprapune acesteia.

• *Fenitoinul* (dihidan — Franţa, dophemin — URSS, diphedan — RPU). Doza de debut este de 100 mg/zi, crescînd progresiv cu 25—50 mg pe zi, pînă la o doză de 250—300 mg/zi. Efectul stabil, maxim se obţine după 1—2 săptămîni de tratament. Efectele secundare sînt aceleaşi cu ale carbamazepinei, dar mult mai atenuate şi nu interferează cu terapia antitumorală.

9.3.6.2.
Neuroleptice

Clorpromazina (plegomazin, clorpromazin — RSC, propafenin — RDG, largactil — Specia — Franța) nu induce analgezie singur sau în combinație cu alte analgetice. Are efecte anxiolitice, antiemetice și antipsihotice. Efectele secundare sînt: hipotensiunea, halucinațiile, uscăciunea gurii, tahicardie, retenție urinară, constipația și fenomene extrapiramidale. Doza indicată este de 10—25 mg peroral la 4—8 ore.

Proclorperazina (emetiral, stemetil — Specia Franța, nipodal — Bayer — RFG). Este folosit ca antiemetic. Doza indicată este de 5—10 mg peroral la 4—8 ore.

Torecanul face parte din clasa neurolepticelor minore, efectele principale fiind cel antiemetic și antivertiginos. Potențează acțiunea depresantelor sistemului nervos central și a antalgicelor. Ca efecte secundare se descrie apariția fenomenelor extrapiramidale, care pot fi tratate cu antiparkinsoniene de sinteză sau cu cofeină natriu benzoică. Doza este de 6,5 mg de 1—3 ori pe zi peroral, sau sub formă de injecții i.m. sau s.c. Injectarea i.v. poate fi urmată de hipotensiune, mai ales în contextul medicației cu antialgice opiacee.

Levomepromazina (nozinan — Specia Franța, tisercin — RPU) face parte din clasa neurolepticelor majore sedative. Are efecte anxiolitice și antipsihotice puternice. Potențează acțiunea hipnoticelor și a analgeticelor. Este puternic antiemetic, spasmolitic, alfa-adrenoblocant și combate sughițul. Doza indicată este crescîndă, începînd cu 25 mg pe zi, putîndu-se ajunge la 75—100 mg/zi. În utilizarea de lungă durată, crește excitabilitatea miocardică, survin amețeli și somnolență.

Haloperidol (Gedeon-Richter — RPU) este frecvent folosit în psihozele acute și la bolnavii neoplazici agitați sau confuzionali. Este un antiemetic mai puternic ca proclorperazina și are mai puține efecte sedative, anticolinergice și cardiovasculare. Puternic alfa-adrenoblocant. Doza de început este de 1—2 mg peroral o dată sau de două ori pe zi. În cazul psihozelor acute, doza crește la 10 mg, chiar mai mult, administrată la fiecare 8—12 ore.

Droperidol (droleptan — Le Brun, Franța) este un puternic depresor central din clasa neurolepticelor. Dă la bolnavi o detașare psihică față de evenimentele înconjurătoare, asociată cu reducerea activității motorii, fenomen numit mineralizare. În doze mari, determină catatonie sau lobotomie frontală chimică. Este alfa-adrenoblocant puternic, hipotensor, stabilizator al ritmului cardiac, antiemetic și antipsihotic. Se administrează 2,5 mg i.m. la 6—8 ore.

Sindromul de abstinență la tranchilizante. Medicația cu tranchilizante trebuie întreruptă în mod lent, cu doze descrescînde pentru a preveni apariția sindromului de abstinență. Acesta se caracterizează prin: iritabilitate, tremor, accentuarea durerii, hiperactivitate, insomnie, hiperreflexie, aberații perceptuale mintale, convulsii — deces (Kudrow — cit. Sammons, 1985).

9.3.6.3. Anxiolitice

Diazepamul (valium-Roche, Elveţia; seduxen — RPU; faustan — RDG). Este folosit în tratarea anxietăţii. Nu are efect antalgic intrinsec, nici nu potenţează efectele antalgice ale opiaceelor. Avînd proprietăţi musculorelaxante, s-a propus utilizarea lui în tratamentul spasmelor dureroase ale musculaturii. Pentru ca să inducă efectul de relaxare musculară sînt necesare doze mari, la care efectele secundare sînt restrictive. Efectele secundare sînt: somnolenţă, hipotensiune posturală şi hipotonie musculară. Doza de debut este de 5—10 mg peroral, sau parenteral. În menţinere se folosesc doze de 2—10 mg, administrate seara la culcare.

Hidroxizin (atarax — UCB Belgia). Este anxiolitic, antihistaminic, antispastic şi antiemetic. Potenţează efectele analgetice ale morfinei. Efectele secundare sînt: sedare, hiperexcitabilitate şi mioclonus multifocal. Doza de început este de 10 mg, pe parcursul tratamentului putîndu-se ajunge la 25 mg la 4 ore.

9.3.6.4. Antidepresive

Depresia fiind frecvent asociată durerii neoplazice (se estimează că 25% din bolnavi suferă de depresie), tratamentul antidepresiv este logic. Modul de acţiune al antidepresivelor triciclice se exercită asupra căilor nervoase serotoninergice şi catecolaminergice periferice şi centrale (Malseed şi Goldstein, 1979). Ele potenţează acţiunea analgeticelor opiacee, acţionînd direct pe receptorii opiacei (Biegan şi Samuel, 1980, cit. Sammons, 1985). De asemenea se menţionează efectul antalgic pentru durerile de tip disestezic. Pentru amitriptilină (triptizol, teperin — RPU) se descrie efect analgetic intrinsec. Prin efectul hipnotic, ameliorează perioada de somn a bolnavilor. Doza de început este de 10—25 mg într-o singură priză, seara; doza se creşte progresiv la 50—75 mg, cînd este eficientă la durerile de deaferentare. La bolnavii cu depresiune marcată, doza poate să ajungă la 150—200 mg/zi. Efectele secundare constau în uscăciunea gurii, constipaţie, retenţie urinară, confuzie.

9.3.6.5. Miorelaxante

Sînt utilizate în combaterea contracturii musculare reflexe.

Clorzoxazon (paraflex — Cilag — Elveţia) este un relaxant central al musculaturii striate prin blocare polisinaptică. Este contraindicat în insuficienţa renală, hepatică, în litiaza biliară, în convalescenţă, după hepatita acută virală. Efecte secundare: rareori greaţă, vărsături, tulburări ale tranzitului intestinal. La persoane cu teren alergic, pot apărea erupţii cutanate şi prurit. Se administrează 2 comprimate de 3—4 ori pe zi, doza pe priză să nu depăşească însă 0,750 g.

Mydocalm (medimpex) este un relaxant central prin blocare polisinaptică. Influenţează favorabil tulburările circulatorii. Se administrează la început 0,05 g de 3 ori pe zi, doza putînd creşte treptat la 0,1 g de 5 ori pe zi. Durata tratamentului este de 2—5 săptămîni.

Miorelaxantele dau obişnuinţă (Americaln Medical Association, 1983 — cit. Sammons, 1985).

9.3.7.
Tratamentul de întrerupere a căilor algomediatoare

O altă metodă de tratament a durerii cronice, cu precădere a celei determinată de procese neoplazice, o constituie întreruperea căilor algomediatoare. Aceste tehnici de analgezie se pot aplica atît periferic, cît și central, necesitînd procedee de anvergură diferită; de la simpla infiltrație cu anestezic local a unui nerv periferic (tehnică accesibilă oricărui medic practician), pînă la procedee neurochirurgicale complexe, care necesită aparatură specială și intervenția unui neurochirurg.

Blocarea căilor algomediatoare se poate face chimic, folosind anestezice locale, opiacee sau agenți neurolitici, ca și prin metode neurochirurgicale lezionale sau de neurostimulare. Tehnicile clasice se adresează durerilor localizate sau unilaterale, în timp ce tehnicile moderne (analgezia spinală cu apiocee și neurostimularea) sînt eficiente în tratamentul durerilor bilaterale sau difuze.

Ca principiu, blocajul nervos trebuie făcut cît mai periferic posibil. Cînd tehnica se complică cu apariția unei neuropatii, și aceasta însoțită de durere, se poate face un nou blocaj al căii nervoase la un nivel superior, sperînd că acesta din urmă va fi încununat de succes.

Cînd se pune problema unei întreruperi a căilor de conducere a informației nociceptive trebuie să se aibă în vedere inervația teritoriului dureros, somatic sau visceral. Pentru combaterea durerilor viscerale se practică blocarea plexurilor și a lanțurilor vegetative aferente viscerului în cauză, știut fiind că fibrele algomediatoare viscerale însoțesc fibrele vegetative, fără să facă sinapsă în ganglionii vegetativi.

9.3.7.1.
Blocajul chimic al căilor algomediatoare

În funcție de nivelul de abordare a căilor algomediatoare sînt descrise trei categorii de tehnici:

— blocajul unui nerv periferic sau al unui plex nervos somatic cu un anestezic local;

— blocajul la nivel spinal

- blocajul troncular, peridural, cu anestezic local sau cu opinaceu
- blocajul radicular, intrarahidian, cu analgezic local, cu opiaceu sau cu agenți neurolitici.

a) *Infiltrația unui nerv periferic* cu un anestezic local nu este o metodă terapeutică propriu-zisă pentru durerea cronică, durata analgeziei fiind scurtă, limitată în funcție de tipul de anestezic local utilizat. Este însă un test terapeutic valoros în diagnosticul diferențial al durerii referite față de durerea somatică și în diagnosticarea durerilor de deaferentare.

Pentru a obține o analgezie satisfăcătoare, blocajul cu anestezic local trebuie repetat cel puțin zilnic. S-au descris însă analgezii de lungă durată — săptămîni, luni — după blocajul axilar cu bupivacaină, fără a putea fi însă explicate.

Din păcate, succesul unei tehnici de analgezie chimică nu certifică succesul unei tehnici neurochirurgicale aplicată în același teritoriu.

Scanned with OKEN Scanner

b) *Blocajul căilor algomediatoare la nivel spinal.* În această categorie se înscriu tehnicile de administrare intratecală și periduraIă de anestezic local, de opiaceu sau de agenți neurolitici.

— Administrarea la nivel spinal a opiaceelor a fost discutată anterior.

— Anestezia spinală cu un anestezic local are dezavantaje majore pentru tratamentul durerii cronice: durata scurtă a analgeziei, deci necesitatea repetării ei, întreruperea căilor sensibilității termice, tactile și somestezice și a căilor motorii și vegetative. Tehnica anesteziilor spinale continue poate intra în discuție pentru terapia durerii cronice pentru intervale scurte de timp și situații de excepție (faza terminală a bolii, cînd tratamentul antalgic pe cale generală rămîne fără efect).

Mai frecvent utilizată este tehnica blocajului troncular la nivel caudal, care practic este o simpatectomie chimică bilaterală. Pentru a realiza acest blocaj, se introduce un anestezic local în spațiul peridural prin hiatusul sacrat. Avantajul acestei tehnici constă în reducerea edemului și ameliorarea drenajului limfatic prin ganglionii pelvieni și periaortici. O alternativă a acestei tehnici este blocajul troncular lombar.

— *Anestezia radiculară,* intratecală cu agenți neurolitici și-a păstrat locul în ansamblul terapeutic al durerii cronice. Ca agenți neurolitici se folosesc alcoolul absolut în concentrație de 50% și fenolul în concentrație de 6%.

— *Blocajul radicular cu alcool,* inițiat de Dogliotti (1931) și ulterior perfecționat de Horrax (1946) se bazează pe proprietatea alcoolului absolut de a fi mai hipobar decît lichidul cefalorahidian și de a se fixa selectiv pe fibrele subțiri, algomediatoare. Alcoolul injectat în spațiul subarahnoidian, va difuza deasupra lichidului cefalorahidian. Așezînd bolnavul în decubit lateral în așa fel, încît rădăcinile nervoase care urmează să fie blocate să se afle la nivelul cel mai înalt, alcoolul va intercepta selectiv fibrele algomediatoare conținute în aceste rădăcini. Cantitatea de alcool injectată nu trebuie să depășească 1 ml. Conform tehnicii preconizată de Horrax, se injectează aceeași cantitate de alcool, dar repartizată la 2—3 nivele corespunzătoare rădăcinilor nervilor spinali participanți la transmiterea stimulilor nociceptivi. Analgezia se instalează imediat, nepermițînd corectarea poziției bolnavului. Dezavantajele metodei constau în primul rînd în aceea că nu poate fi aplicată decît unilateral; aplicată bilateral induce efecte secundare neplăcute, în primul rînd tulburări sfincteriene; analgezia conferită este de durată relativ scurtă, cîteva luni. Este o tehnică puțin folosită în prezent.

Blocajul radicular cu fenol este o metodă de analgezie introdusă de Meher în 1955. Fenolul 6% utilizat în soluție uleioasă este hiperbar față de lichidul cefalorahidian, bolnavul trebuind să fie astfel așezat, încît rădăcinile vizate să se afle în poziție declivă. Tehnica are unele avantaje față de cea precedentă (Nathan, 1970 — cit. Arseni și Oprescu, 1983); substanța hiperbară este mai ușor de dirijat spre rădăcinile țintă, iar atunci cînd se folosesc soluții radioopace, administrarea corectă a substanței intrarahidian este asigurată prin control radiologic. Timpul în care se instalează analgezia este mai lung, de ordinul a cîteva minute, ceea ce permite reașezarea la nevoie a bolnavului. Fenolul este mai selectiv pentru fibrele algomediatoare decît alcoolul. Rezultatele metodei sînt bune, analgezia obținută putînd să persiste cîteva luni, pînă la ani. Conform

unei statistici publicată de Swerdlow (1982) s-a obținut analgezie bună în 44% din cazurile tratate prin neuroliză intrarahidiană cu fenol, în 30% din cazuri analgezie moderată, iar în 26% din cazuri analgezie slabă sau absentă.

Tehnica de neuroliză subarahnoidiană poate fi urmată de complicații mai mult sau mai puțin grave: cefalee tranzitorie, parestezii și pareze, agravarea sau apariția parezei intestinale și vezicale, blocarea altor nervi decît cei vizați, rareori afectarea circulației medulare.

c) Blocajul plexurilor și lanțurilor vegetative se adresează durerilor viscerale.

Blocajul ganglionului stelat. Cînd se injectează în acest loc 2 ml de anestezic local, se întrerupe transmisia în fibrele algomediatoare ale capului. Cînd se injectează 10 ml de anestezic local, se instalează analgezie într-un teritoriu mult mai vast: extremitate superioară, torace, regiunea cervicală și organele intratoracice.

— Blocajul lanțului simpatic lombar, dă analgezie în membrul inferior de aceeași parte și la o parte din viscerele pelviene.

— Blocajul plexului celiac. Se efectuează cu anestezic local, precum și cu fenol. Se instalează o analgezie care se adresează durerilor datorate viscerelor din cavitatea abdominală. Cînd blocajul se face cu fenol, efectul secundar grav care poate să apară este hipotensiunea. Tratamentul acesteia constă în repleție volemică, uneori fiind necesară și administrarea de substanțe vasopresoare**.

9.3.7.2.
Procedee neurochirurgicale

Aceste procedee pot fi clasificate în funcție de modul lor de aplicare, în procedee lezionale și în procedee de neurostimulare a sistemelor inhibitorii fiziologice.

a) *Procedee neurochirurgicale lezionale,* care constau în interceptarea lezională, chirurgicală, a căilor algomediatoare, putînd fi efectuate de la rădăcinile dorsale posterioare ale măduvei pînă la nivele superioare ale sistemului nervos central. În prezent se utilizează predominant procedeele puțin invazive și cît mai selective posibil.

Indicațiile intervențiilor neurochirurgicale sînt în prezent bine codificate, făcîndu-se în cadrul echipei multidisciplinare de tratament a durerii cronice, conform unor criterii bine definite (Mansour, 1985):

— caracterul durerii: incoercibilă, cronică, rezistentă la tratamentul etiologic și simptomatic medicamentos;

— mecanismul durerii: exces de stimulare nociceptivă sau deficit de control inhibitor;

— la cancerele în evoluție, unde expectanța de viață depășește 6 luni, unde durerea este localizată, iar starea generală și imunitară a bolnavului este satisfăcătoare;

** Pentru suprimarea unor dureri intense ale organelor din cavitatea abdominală (de exemplu tumorile pancreatice cu evoluție spre plexul celiac) se practică uneori splanhnicectomia pe cale abdominală o dată cu constatarea inoperabilității lor, sau pe cale transhiatală — cînd abordul abdominal este imposibil datorită extensiei locale a procesului malign. Analgezia rezultată este de bună calitate, scutind bolnavul de servituțile unui tratament antalgic cronic.

— în cazurile de dureri de etiologie necanceroasă se indică neurostimulare cu creşterea activităţii sistemelor inhibitoare, iar dacă analgezia nu este satisfăcătoare, se utilizează procedee neurochirurgicale foarte selective.

• *Rizotomia dorsală* este în prezent căzută în desuetudine. Pentru obţinerea unei analgezii într-un singur dermatom este necesară secţionarea a cel puţin 3 rădăcini medulare. Această largă dezaferentare determină mai ales la nivel cervical şi dorso-lombar o instabilitate marcată a membrului superior, respectiv inferior, iar la nivele inferioare tulburări sfincteriene. În plus, chiar în cazul unei tehnici ireproşabile, datorită variaţiilor anatomice individuale există o mare rată de eşec.

• *Radicelotomia dorsală selectivă* se bazează pe topografia specifică a fibrelor nociceptive în structura rădăcinii dorsale. Disecţia se face sub microscop. Avantajul acestei tehnici constă în selectivitate şi în conservarea circulaţiei medulare. În prezent este mai puţin folosită, dar mult preconizată.

• *Tractotomia (tractoliza) Lissauer.* Constă în distrugerea fibrelor colaterale scurte intersegmentare medulare din tractul Lissauer. Această metodă nu asigură a analgezie de bună calitate şi durată, este grevată de perturbări funcţionale importante, motiv pentru care este abandonată de mulţi neurochirurgi.

• *Mielotomia comisurală anterioară* interceptează calea algomediatoare în comisura medulară anterioară. Se bazează pe concepţia că toate fibrele fasciculului spino-talamic se întrunesc în comisura medulară anterioară, cu două-trei segmente mai cranial decît originea lor. Avantajul acestei tehnici constă în obţinerea unei anestezii termice şi algice bilaterale în segmentele interesate, iar aplicată la nivele inferioare ale măduvei, evită deficitele motorii şi sfincteriene, care sînt efecte secundare frecvente ale tractotomiilor spino-talamice. Dezavantajele majore ale tehnicii constau în amploarea intervenţiei chirurgicale, în interceptarea vascularizaţiei medulare şi în apariţia postoperatorie a hiperalgeziilor şi disesteziilor de obicei tranzitorii. Tehnica este puţin utilizată.

• *Tractotomiile spino-talamice* se pot face la diverse nivele nevraxiale: măduvă, bulb, punte, mezencefal, dar se practică cel mai frecvent la măduvă (tractotomia anterolaterală). Teoretic, interceptînd fasciculul spinotalamic, ar trebui să se obţină o analgezie durabilă şi de bună calitate la nivele inferioare secţionării, de partea opusă; de fapt, analgezia se obţine la aproximativ 90% din bolnavi, restul de 10%, eşecuri se datoresc variantelor anatomice. Durează o perioadă limitată de timp; este însoţită de parestezii, disestezii în şi în afara teritoriului deaferentat, de obicei tranzitorii (în 4—10% din cazuri) şi de perturbări sfincteriene şi sexuale.

Pentru durerile mediane şi bilaterale se poate practica o tractotomie bilaterală. De obicei se face în doi timpi, la interval de 2—3 săptămîni. Tractotomia toracică se poate face bilateral în acelaşi timp operator.

Tractotomiile spinotalamice pot fi de tip global, cînd interceptează întreg contingentul de fibre ale tractului spinotalamic, sau de tip selectiv, al metamerelor interesate de durere. Această selectivitate se poate obţine datorită somatotopiei acestor fibre în cadrul fasciculului spinotala-

mic. Tractotomii selective se pot face la nivel sacrat, toracic, lombar unilateral sau bilateral şi la nivel cervical, rareori bilateral.

Pot fi făcute tractotomii diferenţiate cu interceptarea numai a fibrelor algoconductoare, respectînd fibrele tactile şi cele pentru sensibilitatea termică.

• *Talamotomiile* constau în distrucţia părţii posterioare a nucleilor intralaminari ai talamusului.

• *Leucotomia frontală* constă în întreruperea căilor talamo-corticale. Rezultatele obţinute se datoresc reducerii suferinţei dureroase, nu atît prin producerea analgeziei propriu-zise. Este mult controversată, deoarece modifică comportamentul psihic al bolnavului.

• *Hipofizectomia şi neuroliza hipofizo-hipotalamică* sînt utilizate preferenţial în tratamentul durerilor difuze datorate extinderii unei tumori hormonodependente: cancer mamar, prostatic, tiroidian sau genital, dar au efect şi în tratamentul durerilor difuze datorate metastazării altor tipuri de tumori (Morica, 1983). Mecanismul de acţiune nu este încă cunoscut. Analgezia precedă stagnarea sau involuţia procesului neoplazic. În cazul neurolizei cu alcool, explicaţia constă în extinderea substanţei neurolitice la structuri bogate în substanţe opioide din planşeul şi pereţii ventriculului III, din arii infundibulare (Morica, 1983). Se ştie că excitarea acestor zone determină o inhibiţie a transmisiei stimulului nociceptiv.

Complicaţiile metodei sînt minore: cefalee, rino-licoree tranzitorie, în mod excepţional diplopie sau hemianopsie. Complicaţia cea mai frecventă este diabetul insipid, care poate fi însă combătut terapeutic.

b) *Tehnicile de neurostimulare* se bazează pe teoria *porţii de control* al durerii în accepţiunea modernă a acestui concept, adică de prezenţa unui sistem modulator pe căile nociceptoare. Acest sistem modulator poate să fie activat prin mecanisme periferice medulare (cum s-a postulat în teoria porţii a lui Melzack şi Wall), ca şi prin mecanisme supramedulare, centrale, cu căi descendente, în care un rol esenţial îl joacă substanţele opiacee endogene.

Prin tratamentul de neurostimulare se înţelege excitarea unor zone spinale şi supraspinale care drept răspuns produc o inhibiţie a percepţiei dureroase.

Excitarea zonelor nervoase din sistemul nervos central poate fi făcută în multe feluri:

— stimularea unui punct dureros — trigger musculocutanat prin compresiune, variaţii termice extreme, înţepare, injectare de soluţie salină izotonă;

— acupunctură;

— aplicarea în teritoriul cu durere cronică a unei excitaţii de intensitate medie şi durată scurtă şi anume:

electrostimulare:

• transcutanată a zonei dureroase

• transcutanată a altei zone, îndepărtate

• a măduvei pe cordoanele posterioare cu electrozi plasaţi direct ca şi în spaţiul peridural

• a structurilor cerebrale: substanţa cenuşie periapeductală, talamus, capsula internă, rinencefal.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul prin care acționează neurostimularea este modularea la nivel spinal a influxului nociceptiv prin mecanisme locale, ca și prin intermediul căilor descendente cortico-spinale și reticulo-spinale. Substanțele mediatoare care iau parte la acest proces sînt însă imprecis definite, unele mecanisme presupunînd intervenția sistemului endorfinic (fapt dovedit de abolirea analgeziei prin administrare de naloxon), altele presupunînd intervenția altor substanțe neurostimulatorii: noradrenalina, serotonina, GABA etc. (vezi capitolul de Anatomie și fiziologie a durerii).

Este incontestabil însă faptul că stimularea fibrelor mielinice groase inhibă activitatea fibrelor subțiri slab mielinizate sau amielinice, făcînd imposibilă transmiterea ascendentă a influxului nociceptiv.

Stimularea electrică transcutanată (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) (TENS) se bazează pe caracteristicile biofizice de depolarizare diferite ale fibrelor mielinice și amielinice. Utilizînd un curent electric cu anumite caracteristici vor fi stimulate fie fibrele subțiri, fie cele groase. Pentru stimularea acestora din urmă în scopul producerii analgeziei în teritoriul de aplicare a stimulului se folosește un curent electric cu următoarele caracteristici: frecvența 80—100 Hz, amplitudinea 50—80 μsec. Analgezia produsă este de tip morfinic. Utilizînd un curent electric cu frecvență de 0,5—10 Hz și amplitudine mai mare de 200 μsec, se va obține analgezie prin stimularea fibrelor de tip C, teoretic fără să fie activată poarta de control. Și această analgezie este de tip morfinic.

Pentru neurostimularea cordoanelor medulare posterioare, se folosește o placă de silicon conectată prin electrozi la o sursă de radiofrecvență. Placa este plasată pe suprafața dorsală a măduvei, la un nivel superior cu 2—3 segmente metamerului unde dorim să obținem analgezia. Dispozitivul reglator se fixează subcutanat, într-un loc ușor accesibil.

Metoda de neurostimulare cerebrală profundă (Deepth Brain Stimulation) (DBS) se aplică în tratamentul durerii cronice generalizate, a durerii în zona mediană sau a durerii cu distribuție bilaterală. Această tehnică încearcă să evite efectele negative datorate tratamentului cu opinacee majore: alterarea personalității și a calității vieții. Electrodul de neurostimulare se plasează stereotaxic la nivelul substanței cenușii periapeductale. El este conectat la un receptor de radiofrecvență. Adesea este necesară numai stimularea intermitentă, de 2—3 ori pe zi, pentru a obține o analgezie completă pentru 24 de ore.

Aceste metode de neurostimulare se aplică deja cu succes variabil în tratamentul durerii prin cancer.

9.3.8.
Tratamentul de modificare comportamentală în durerea cronică

Mulți bolnavi cu durere cronică nu beneficiază de o analgezie corespunzătoare în urma tratamentelor antalgice chiar corect aplicate. La acești bolnavi factorii psihici joacă un rol esențial în producerea suferinței. Odată înțeles acest fapt, s-au dezvoltat o mulțime de metode alternative de tratament, menite să ajute bolnavul a cărui durere este puternic influențată de factorii psiho-emoționali.

Scanned with OKEN Scanner

Metodele de modificare a comportamentului în contextul durerii cronice se referă la procedee de restructurare sistemică a mediului, în așa fel, încît să modifice, dacă e posibil să abolească frecvența comportării patologice.

Utilizarea acestor metode în tratamentul durerii cronice este de dată recentă. Primele studii au fost făcute în deceniul al 6-lea al secolului nostru de Fordyce, care accentuează asupra faptului că durerea cronică poate fi conceptualizată prin atitudini caracteristice bolnavilor, atitudini care alcătuiesc un model comportamental față de durere. Acest autor se referă în special la atitudinile „exteroare": grimase, suspin, permanenta descriere a durerii, polipragmazie, imobilizare în pat, lipsa activității.

Cercetări ulterioare au evidențiat ponderea modificărilor psihice, „interioare", considerate ca fiind cu mult mai importante în definirea modelului comportamental al bolnavilor cu durere cronică. Durerea cronică este mult influențată și influențează la rîndul ei afectul, gîndirea, conceptul asupra vieții (Michenbaum, 1977; Mahoney și Tharesen, 1974 — cit. Chapman, 1985). Indivizii incapabili să facă față durerii cronice se dovedesc adesea excesiv sau exclusiv preocupați de suferința lor, sînt demoralizați, au sentimentul că nu-și pot coordona propria viață, că existența lor nu mai are nici o latură pozitivă (Chapman, 1983).

Programele de modificare a comportamentului cognitiv al bolnavilor cu durere cronică își propun educarea bolnavului pentru a-și modifica procesul de gîndire alterat, focalizat pe durere, care contribuie la accentuarea simptomului.

Principiile modificărilor comportamentale:

- orice program de modificare comportamentală trebuie început prin definirea corectă a atitudinii care trebuie modificată;
- metoda specifică utilizată să fie adaptată acestui deziderat;
- modelele sociale condiționează modelele comportamentale;
- dacă modelul comportamental este influențat de consecințele sale, acestea trebuie schimbate în primul rînd;
- monitorizare permanentă;
- recompensarea promptă a oricărui succes;
- menținerea acestor rezultate și după schimbarea mediului bolnavului, de exemplu după externare.

Scopul primordial al tratamentului în centrele multidisciplinare de combatere a durerii este reactivarea psihologică, educarea bolnavilor cu durere cronică să atingă nivelul maxim de independență fizică și psihică posibil, nivelul maxim de analgezie avînd în vedere condiția lor. Aceasta presupune, cînd este posibil, desprinderea de medicamente, reluarea activității, ameliorarea controlului asupra durerii prin metode psihice, reducerea dependenței de membrii familiei, ameliorarea afectivă o dată cu creșterea posibilității de a înfrunta durerea. În cazul bolnavilor neoplazici nu se poate spera obținerea unei analgezii prin aceste metode, dar ele și-au confirmat rolul ca adjuvante ale terapiei medicamentoase și neurochirurgicale.

9.3.8.1.
Terapia prin relaxare

Terapia prin relaxare este o formă de modificare a comportamentului psihic „interior", care presupune o concentrare mintală alterînd procesul de atenție și în acest fel ameliorînd controlul asupra durerii și stresului. Scăzînd tonusul muscular, modificînd circulația și metabolismul, ea contribuie la ameliorarea durerii. Este denumită „aspirina terapiei comportamentale" (Russo, 1980 — cit. Chapman, 1985) și este larg utilizată în tratarea diferitelor afecțiuni. Modurile de obținere a relaxării musculare sînt multiple, de la cele mai simple (respirație profundă), la cele mai sofisticate. Odată cunoscute, pot fi aplicate de bolnav de cîte ori este nevoie. Asocierea acestei tehnici de modificare comportamentală cu medicația antidepresivă a dat rezultate foarte bune în tratarea durerii cronice.

9.3.8.2.
Biofeedback

Biofeedback este o metodă de modificare a comportamentului psihic care presupune ca bolnavul să învețe să-și controleze reacțiile fiziologice prin informarea lui asupra caracteristicilor acestor reacții.

9.3.8.3.
Hipnoza

Hipnoza reduce durerea și anxietatea. Nu este o metodă aplicabilă pe durată lungă de timp și nici pe scară largă, atît din cauza lipsei unor cadre medicale calificate, cît și din cauza suprimării funcțiilor cognitive ale bolnavului. Se pare că acționează asupra durerii și direct, ca analgetic, prin intermediul sistemului opiaceu endogen.

9.3.8.4.
Antrenarea cognitivă și în mediul ambiant

Antrenarea cognitivă și în mediul ambiant este o metodă care prin sustragerea atenției bolnavului de la stimulul dureros ameliorează statusul psihic și fizic al bolnavului, întrerupînd cercul vicios anxietate-depresie-durere.

Tot în legătură cu tratamentul de susținere psihică poate fi pusă și ergoterapia. Reintegrarea socială a bolnavilor, reluarea activității pe cît posibil, vor ameliora statusul lor psihic, va înlătura sentimentul inutilității și vor diminua dependența socială a acestor bolnavi.

9.3.9.
Alte modalități de tratament al durerii cronice

De la începutul la sfîrșitul tratamentului unui bolnav neoplazic cu durere cronică atît în perioadele de spitalizare, cît și în cele extraspitalicești, trebuie asigurată îngrijirea generală (nursingul). Această îngrijire

Scanned with OKEN Scanner

nu diferă esențial de îngrijirea altor bolnavi cronici imobilizați la pat. Se pune accentul pe gimnastica respiratorie, pe prevenirea și tratarea escarelor de decubit, care apar mai frecvent la bolnavii neoplazici, pe tratamentul infecțiilor intercurente, al mucozitelor.

Bolnavii neoplazici, datorită reducerii apetitului prin scăderea toleranței digestive determinată de boala de bază și ca urmare a tratamentelor aplicate, devin denutriți, în special în fazele avansate de boală. Alimentația acestor bolnavi trebuie riguros urmărită, asistată atunci cînd este insuficientă, prin metode de alimentație enterală sau parenterală. Menținerea unui aport nutritiv corespunzător va ameliora nu numai performanțele fizice ale bolnavilor, dar va asigura suportul sistemului endocrin și imunitar.

În cazul durerii cronice datorate neoplaziilor, fizioterapia joacă un rol secundar. La această metodă terapeutică, se apelează în cazul apariției sechelelor postterapeutice: fibroze, redori articulare, retracții musculare.

În cazul producerii fracturilor patologice se apelează la procedee ortopedice de imobilizare, al căror rol în asigurarea analgeziei și în evitarea producerii complicațiilor prin traumatizarea structurilor nervoase și vasculare de vecinătate este cunoscut.

Bibliografie

ARSENI, C., OPRESCU, I. — Durerea. Ed. Didactică și pedagogică 1982.

ARSENI C., OPRESCU I.: Durerea în cancer. Clinică, fiziopatologie și tratament neurochirurgical. În: Durerea în Cancer, Colecția Enciclopedică oncologică, vol. II, 1983, p. 42.

BESSON, J. M., LE BARS, D., OLIVERAS, J. L. — L'analgésie morphinique: données neurobiologiques. Ann. Anesth. Fr., 1978, XIX, 5, 343—369.

BLACK, P. — Neurosurgical management of cancer pain. Seminars in Oncology, 1985, *12*, 4, 438—444.

BONICA, J. J. — Pathophysiology of pain. In Current concepts in postoperative pain. Hospital Practice. H. P. Publishing Co. Inc. N. Y., 1978, 4—14.

BONICA, J. J. — Cancer Pain. In: Medical complications in cancer patients. Ed. J. Klastersky and M. J. Staquet, Raven Press, 1981, 87—115.

BONICA, J. J. — Management of cancer pain. Acta Anesth. Scand., 1982, Suppl. 74, 75—82.

BONICA, J. J. — Evolution of pain concepts and pain clinics, Clinics in Anesthesiology, 1985, *3*, 1, 1—16.

CASEY, K. L. — Neural mechanisms in pain and analgesia. The neural basis of behaviour. Spectrum Publication, 1982.

CHAPMAN, B. L. — Behaviour modification for chronic pain states, 1—70.

CHIRICUȚĂ, I., CHIRICUȚĂ, C. — Tratamentul durerii în cancer In: Durerea în cancer, Enciclopedia oncologică, vol. II, 1983.

COUSINS, M. J., MATHER, L. E. — Intrathecal and epidural administration of opioids. Anesthesiology, 1984, *61*, 276—316.

DAVIES, J. — Études électrophysiologiques des opiacés et des peptides endogènes sur les neurones contraux. Ann. Anesth. Fr., 1978, XIX, 5, 399—405.

DEVOGHEL, J. C. — Small intrathecal doses of lysine-acethyl-salicylate relive intractable pain in man. Int. Med. Res., 1983, *11*, 90, 89—91.

DUGGAN, A. W.: Nociception and antinociception physiological studies in the spinal cord. Clinics in Anesthesiology, 1985, *3*, 1, 17—39.

ENGEL, J. — Flupirtine — a new centrally acting analgesic with unique chemical structure. Postgraduate Medical Journal 1987, 63, 15—17.

Scanned with OKEN Scanner

10.

Terapie intensivă şi particularităţi de anestezie la bolnavul canceros

L. ROMAN, ŞTEFANIA ROMAN

10.1. **Denutriţia bolnavului canceros cauze, evaluare şi tratament** — 556
10.2. **Insuficienţa pulmonară în clinica oncologică** — 566
10.3. **Transfuzia de sînge şi fracţiuni de sînge la bolnavul canceros** — 570
10.3.1. Transfuzia de eritrocite — 572
10.3.2. Transfuzia de trombocite — 573
10.3.3. Transfuzia granulocitară — 574
10.4. **Probleme de anestezie la bolnavul canceros** — 575

„Cancerul" este o boală care, pe lîngă afectarea de organ sau sistem, are un răsunet mare asupra întregului organism atît pe plan psihologic, cît şi funcţional-organic. El beneficiază în prezent de un tratament complex (chirurgical, radiologic, citostatic şi imunologic), care la rîndul său determină perturbări mai mult sau mai puţin exprimate pe organe, sisteme sau întregul organism. Astfel, anestezistul-reanimator se confruntă cu o varietate mare de bolnavi:

— de vîrste diferite (de la sugar la bolnav vîrstnic);
— cu stare de nutriţie păstrată sau alterată;
— cu stare generală bună sau cu stare generală alterată de patologia preexistentă sau concomitentă;
— pentru tratament chirurgical iniţial (ce poate avea caracter curativ sau paliativ, deci de amploare şi durată diferită);

— cu sau fără radioterapie sau chimioterapie anterioară;
— cu o complicaţie a bolii ca o primă manifestare;
— cu o operaţie planificată sau o operaţie de urgenţă;
— cu alte tratamente medicamentoase pentru alte afecţiuni concomitente ce pot interfera cu medicaţia anestezică şi de terapie intensivă:

Cu toată această varietate, unele date obiective permit identificarea unui teren canceros care pune probleme particulare de atitudine medicului anestezist-reanimator. Pentru aceasta examenul preterapeutic şi preanestezic este de primă importanţă şi trebuie făcut pe baza unei metodologii precise şi riguroase: include date de anamneză, inspecţia, examenul pe aparate, evaluarea stării de nutriţie şi examinările de laborator. Trebuie să preocupe şi tratamentele anterioare pentru alte afecţiuni, tratamentele specific oncologice — radioterapie şi chimioterapie (doze, număr de cure terapeutice, efectele secundare ale acestora) şi dacă bolnavul a avut reacţii alergice.

Se va nota dacă bolnavul a fost transfuzat, de cîte ori, avînd în vedere riscul imunologic la un bolnav care în timpul tratamentului poate să aibă nevoie de sînge integral sau de diverse fracţiuni de sînge.

De la primul contact cu bolnavul se poate aprecia starea de nutriţie. Dacă denutriţia este foarte frecventă şi pune probleme deosebit de grave în privinţa evoluţiei bolnavului, notăm că şi obezitatea se întîlneşte în clinica oncologică; este cunoscută triada obezitate-diabet-hipertensiune în cancerul de corp uterin sau asocierea obezitate-cancer mamar.

10.1.
Denutriţia bolnavului canceros, cauze, evaluare şi tratament

„Denutriţia“ este diagnosticul secundar cel mai frecvent de cancer şi este de cele mai multe ori cauza morţii (Dawys, 1970; Nunnally, 1982). De aceea, evaluarea stării de nutriţie şi, ca un corolar, corectarea acesteia constituie obligaţia primordială şi gestul terapeutic iniţial al anestezistului-reanimator confruntat cu un bolnav cu cancer.

Gofferjee şi Fekl (1979), pe un lot de 168 de bolnavi cu diferite afecţiuni dintr-un serviciu de boli interne (101 bărbaţi şi 67 femei) găsesc 51,2% denutriţi, din care 26,2% cu denutriţie predominant calorică (marasm), 7,7% cu denutriţie predominant proteică (Kwashiorkor), iar la 17,2% un tip intricat, tipul cel mai grav de denutriţie, proteică şi calorică, întîlnit cu precădere la bolnavii cu cancer şi în cirozele hepatice decompensate, unde, pe lîngă scăderea datelor antropometrice, găsim o scădere marcată a proteinelor funcţionale; o modificare în concentraţia acizilor aminaţi plasmatici şi depresie imunologică. La al III-lea Congres European de Alimentaţie parenterală şi enterală (1981), Leweling comunică scăderea concentraţiei acidului glutamic şi a argininei ca fiind specifică pentru cancer. Ca marker pentru cancerul gastrointestinal se citează modificarea concentraţiei acizilor aminaţi în celula musculară; creşte concentraţia leucinei, serinei, glicinei, asparaginei şi alaninei, în timp ce carnosina şi prolina sînt scăzute.

În celula musculară a bolnavilor cu cancer, adenozintrifosfatul (ATP) și creatinfosfatul (CP) sînt scăzute. Este alterată glicemia, care este calea principală (și economică) de metabolism al hidraților de carbon și este inițiată oxidarea atomilor de hidrogen; această cale metabolică a hidraților de carbon produce de 8,5 ori mai puțin ATP pe molecula de glucoză decît glicoliza. Prin alimentația parenterală totală ATP crește, în timp ce CP rămîne nemodificat (Smiren). Totodată se ameliorează concentrația glicogenului celular. Goode (1981), într-o trecere în revistă a problemei, arată că 50% din bolnavii internați în spital sînt sever sau moderat malnutriți.

La al II-lea Simpozion german-scandinav de nutriție parenterală (1981) se comunică cifre asemănătoare: 12% din pacienții chirurgicali au o denutriție proteică severă, iar 36% o denutriție proteică moderată. Nevoile energetice sînt crescute la purtătorii de tumori. Dacă în post (reducerea aportului alimentar) se instalează o adaptare metabolică în care ca sursă de energie se folosesc depozitele de grăsime și se economisesc rezervele de glucoză și proteine, cu scăderea metabolismului bazal, a consumului de O_2 și a producției de CO_2, la bolnavul canceros această adaptare nu are loc: metabolismul său este asemănător celui din stările septice sau celui al bolnavilor politraumatizați (Carpentier, 1981). În tabelul 10.I sînt menționate

TABELUL 10.I

Pierderile zilnice pentru diferite stări catabolice și reducerea rezervelor organismului (Brennan, 1982)

	Pierderea de N (g/zi)	Pierderea echivalentă de masă musculară (g)	În cîte zile se pierde 50% din masa celulară
Post acut	10	280	69
Post cronic	3	84	252
Infecții sau traumatisme majore	20	360	34
În 30 de zile de infecție sau lipsă de aport alimentar la bolnavul canceros	15	420	35

Este evident că bolnavul canceros are o rezervă proteică atît de scăzută, încît terapia agresivă sau complicațiile induse de tratament vor provoca moartea în scurt interval, dacă nu se asigură o terapie nutritivă corespunzătoare.

Pentru a explica de ce metabolismul bolnavului cu cancer nu se adaptează, așa cum o face în denutriția cronică (înfometare, lagăr), Fenninger și Mider (cit. de Theologides, 1972) emit următoarea ipoteză:

— Creșterea țesutului tumoral se face continuu, pe parcursul întregii perioade de 24 de ore, în contrast cu periodicitatea diurnă a metabolismului țesuturilor normale și a reducerii periodice a nevoilor energetice.

— Utilizarea și extragerea selectivă a unor principii nutritivi de către tumoare alterează căile metabolismului intermediar al gazdei, impunînd acesteia o cheltuială energetică și un consum azotat crescut prin

apelul la alte căi metabolice, concomitent cu o „insuficiență" de consum a grăsimilor. Unele tumori influențează gazda și prin producerea ectopică de hormoni.

În tabelul 10.II este arătat consumul caloric /potențial al tumorii în funcție de greutatea ei și de aportul energetic al gazdei:

TABELUL 10.II

Consumul caloric potențial al tumorii (în procente din aportul zilnic) (Brennan F.M., 1982)

Dimensiunea	% din greutatea corpului*	Consumul de glucoză: g/zi	% din aportul zilnic	
			A	B
1 g	0,001%	0,1	0,03	0,01
100 g	0,100%	10,2	3,40	1,45
500 g	0,800%	51,0	17,00	7,30
1 kg	1,600%	102,0	34,00	14,50
1,5 kg	2,500%	153,0	51,00	21,90
2,0 kg	3,300%	204,0	67,00	28,70

* — greutatea corpului = 60 kg

A — aport 1200 cal/zi

B — aport 2800 cal/zi

Acest metabolism crescut și lipsa lui de răspuns (scădere), de adaptare la un aport alimentar scăzut — atît de frecvent la bolnavul canceros — induce o denutriție severă.

În sindromul de anorexie-cașexie al bolnavului canceros, sindrom care precedă diagnosticul de malignitate și care dispare o dată cu eradicarea tumorii, intervin molecule produse de tumoare (polipeptide, anorexigene), care interferează mecanismele de declanșare a senzației de foame, sațietate, alterează gustul și, prin aceasta aduc organismul într-o „stare metabolică haotică" (Theologides, 1974).

Dacă inițial denutriția este provocată de reducerea aportului alimentar și de alterarea metabolismului energetic prin multiple mecanisme ale relației tumoare-gazdă — deci, de „boala canceroasă", ulterior acționează și efectele adverse asupra nutriției ale tratamentelor iradiant și citostatic. Dacă boala este eradicată, cercul vicios se rupe și organismul se reface. Dacă boala nu este controlată medical, urmează o fază activă de creștere tumorală, se instalează un cerc vicios prin care prezența tumorii în creștere mărește impactul negativ asupra stării de nutriție (Nunnally, 1982).

Reducerea aportului alimentar este cauza primordială a denutriției în cancer; ea se datorește anorexiei și tulburărilor funcționale ale tubului digestiv. Intervin apoi efectele secundare ale chimioterapiei și efectele secundare ale radioterapiei.

• *Anorexia* se datorește răspunsului gazdei la prezența tumorii, sau este un efect secundar la tratament. Este indusă de modificarea gustului, mirosului, de apatie, oboseală și de pierderea stimulilor centrali ai senzației de foame.

• *Tulburările tubului digestiv* care contribuie la denutriție sînt:
— grețuri, vărsături, diaree;
— tulburări de tranzit prin obstrucții mecanice intrinseci sau extrinseci;
— tulburări de digestie prin obstrucție biliopancreatică;
— tulburări de absorbție prin compresiune și ascită, infiltrația neoplazică a jejun-ileonului și obstrucția limfaticelor mezenterice.

• *Efectele secundare ale chimioterapiei asupra nutriției*
— *anorexie*, prin eliberarea de către tumoare a unor polipeptide anorexigene;
— prin leziuni ale mucoasei gastrointestinale ce provoacă stomatite;
— datorită modificării gustului, cu praguri diferite pentru amar, dulce, acru, sărat;
— prin deshidratarea cavității bucale;
— prin factori psihici, depresie, anxietate;
— stomatite, esofagite, prin lezarea celulelor stratului mucos, celule cu sensibilitate crescută la efectul toxic al citostaticelor datorită turnoverului rapid al acestor celule;
— grețuri, vărsături, prin stimulare centrală și periferică;
— diaree, prin leziuni inflamatorii și necrotice ale epiteliului intestinal, prin stimularea secreției de mucus;
— datorită anxietății.

• *Efectele secundare ale radioterapiei asupra stării de denutriție* sînt imediate și tardive.

Anorexia este de regulă precoce și are o mare contribuție la scăderea aportului alimentar.

Alte efecte secundare sînt în raport cu leziunea tumorii și cîmpul de iradiere.

Iradierea capului și gîtului induce leziuni ale mucoasei, gingivite, faringite, esofagite, modificări ale gustului și scăderea secreției salivare, iar ca efecte tardive anchiloze temporo-mandibulare, modificări ale gustului, carii dentare, necroză mandibulară.

Iradierea toracelui provoacă disfagie, esofagite, grețuri, iar ca efect tardiv fibroză și stenoză esofagiană.

Iradierea abdomenului și a regiunii dorsale inferioare dă la început grețuri, vărsături, diaree, enterite acute, iar tardiv ocluzie, fistule, ulcer, enterită cronică, leziuni cu impact major asupra nutriției prin scădere de aport și pierderi exagerate.

Această stare de denutriție induce tulburări funcționale și influențează procesul de vindecare.

Clinic, denutriția se manifestă prin:
— debilitate, pierdere în greutate;
— apatie, imobilizare, tulburări trofice cutanate și ale fanerelor;
— tulburări de resorbție;
— tulburări hidroelectrolitice și acido-bazice;
— modificări hormonale;
— incidența crescută a infecției prin alterarea funcției de apărare (scăderea absolută a limfocitelor, diminuarea fagocitozei și a mobilizării macrofagelor);
— anemie, tulburări de coagulare;

— scăderea sintezei enzimatice;
— alterarea farmacodinamiei;
— scăderea rezistenței la radioterapie și chimioterapie;
— dehiscența anastomozelor digestive, fistule, cicatrizare întîrziată, convalescență prelungită;
— spitalizare îndelungată;
— cost crescut al spitalizării
(Heim, 1980 și Goode, 1981, completat).

*
* *

Starea de nutriție se obiectivizează prin măsurători antropometrice și date de laborator.

Greutatea corporală este parametrul cel mai accesibil: pentru o apreciere corectă, trebuie să se țină seama de următoarele elemente:

a) ea trebuie comparată cu greutatea ideală în raport cu înălțimea și vîrsta bolnavului, fiind un indiciu de severitate a denutriției;

b) greutatea nu indică felul țesutului pierdut (grăsime sau masă musculară);

c) luată ca cifră absolută, fără să fie judecată în contextul clinic, ne poate înșela atunci cînd bolnavul este deshidratat sau, dimpotrivă, cu retenție hidrică (edem sau ascită sau alte stări patologice) asociată cu hipertrofie, de organ (hepato- și splenomegalie sau tumori ovariene gigante);

d) pierderea din greutate trebuie apreciată procentual, în raport cu perioada de timp în care a avut loc, parametru dinamic și de gravitate a procesului de slăbire (tabelul 10.III).

TABELUL 10.III

Evaluarea procentuală a pierderii în greutate conform formulei

$$\frac{\text{greutate obișnuită} - \text{greutate prezentă}}{\text{greutate obișnuită}} \cdot 100 = \%\ \text{pierdere}$$

(Blackburn, citat de Goode)

Timpul	Pierdere %	
	Semnificativă	Severă
1 săptămînă	1—2	>2
1 lună	5	>5
3 luni	7,5	>7,5
6 luni	10	>10

Rezultă că o pierdere din greutate de 10% în ultimele 6 luni sau o pierdere neintenționată mai mare de 1 kg pe săptămînă indică o denutriție severă și constituie un factor de risc.

e) Masa musculară se apreciază prin măsurarea circumferinței brațului nedominant în treimea medie (tabel 10.IV) (Blackburn, 1977, Gofferjee, 1979; Goode, 1981).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 10.IV

Circumferința brațului nedominant (cm)

	Bărbați	Femei
Standard	29,3	28,5
90% din standard	26,3	25,7
80% din standard	23,4	22,8
70% din standard	20,5	20,0
60% din standard	17,6	17,1

Aprecierea masei musculare totale se face prin determinarea creatininei urinare (Cr. U); eliminarea Cr. U este scăzută în denutriție și se exprimă procentual ca indice de creatinină raportat la înălțime (Creatinin Height Index — Blackburn, 1977). Pentru acuratețe, se determină Cr. U în urina pe 24 de ore, de 3 ori și se compară cu valoarea obținută de la un subiect bine nutrit și de aceeași înălțime. Valoarea pentru greutatea corporală ideală este de 18 mg/kg la femeie și 23 mg/kg la bărbat.

Valori de 60—80% din normal indică o malnutriție moderată, iar valori mai mici de 60% indică o malnutriție severă.

f. Țesutul gras — depozit de energie endogenă — se evaluează determinînd grosimea pliului cutanat la braț, subscapular și suprailiac, care se compară cu standardul și se exprimă procentual (tabelul 10.V).

TABELUL 10.V

Grosimea pliului cutanat (în mm)

	Bărbați	Femei
Standard	12,5	16,5
90% din standard	11,3	14,9
80% din standard	10,0	13,2
70% din standard	8,8	11,6
60% din standard	7,5	9,0

Cum valoarea calorică a țesutului adipos este foarte mare, numai o pierdere severă (mai mare de 75%) înseamnă o denutriție semnificativă.

Proteinele viscerale, funcționale sînt scăzute în denutriție, iar în condiții de stres pierderea este rapidă.

Albuminele serice constituie un parametru pentru denutriția proteică cronică (timp de înjumătățire 19 zile). Valori de 3 g/100 ml indică o malnutriție moderată, în timp ce valori mai mici de 2 g/100 ml indică o malnutriție severă (Blackburn, 1977); Gofferjee, 1979; Goode, 1981).

Transferina serică (timp de înjumătățire 8 zile): normal 0,2—0,3 g/100 ml; determinarea se face prin Kiturile disponibile. Este scăzută în denutriția protein-calorică. Valori de 100—150 mg% indică malnutriție

moderată, în timp ce valori mai mici de 100 mg% indică malnutriție severă.

Prealbumina cu timp de înjumătățire de 50 de ore este un indice de denutriție acută.

Proteina ce leagă vitamina A (retinol-binding protein) cu un timp de înjumătățire de numai 12 ore, este cel mai sensibil indice de denutriție subclinică și de răspuns la alimentație.

Influența stării de nutriție asupra sistemului imunitar se răsfrînge asupra imunității celulare, precum și asupra celei umorale. Imunitatea celulară se evaluează prin numărarea limfocitelor prin testul rozetelor E și prin intradermoreacții cu preparat antigenic de *Candida albicans*, streptokinază, streptodornază sau varidază și derivat proteic purificat de BCG.

Scăderea limfocitelor între 800—1200/mm^3 indică o malnutriție moderată, iar scăderea sub 800/mm^3 o malnutriție severă.

Reacția cutanată (indurație și papulă edematoasă de 5 mm și mai mult) este absentă în malnutriție și indică starea anergică; ea se poate pozitiva după o nutriție parenterală corespunzătoare.

Pentru evaluarea imunității umorale se determină cantitativ imunoglobulinele G, A, M. Determinările făcute de Crișan (1983) in Institutul Oncologic Cluj-Napoca dau următoarele valori normale: IgG — 190,5 UI/ml; IgA — 150 UI/mg; IgM — 196 UI/ml.

În context cu starea de nutriție se determină și echilibrul hidro-electrolitic și acido-bazic. În cancerul gastric dacă leziunea gastrică provoacă intoleranță digestivă, pierderea de lichid gastric prin vărsături duce la o contracție a lichidului extracelular. Cum în 60% din cazuri se întîlnește o normoaciditate gastrică, pierderea de lichid gastric antrenează o spoliere a HCl, NaCl și K^+ și dă sindromul de alcaloză prin contracție; corolarul terapeutic este refacerea deficitului volemic și al capitalului sodic și potasic cu soluție de NaCl (cu sau fără CIK) care amendează și dezechilibrul acido-bazic (Petrila 1980).

Examinările complementare se individualizează de la bolnav la bolnav. Se poate astfel face un bilanț al stării biologice a bolnavului și estima riscul anestezic și chirurgical.

Smale și col. (1981) elaborează Indexul de Prognostic Nutritiv (I.P.N.) dat de următoarea relație:

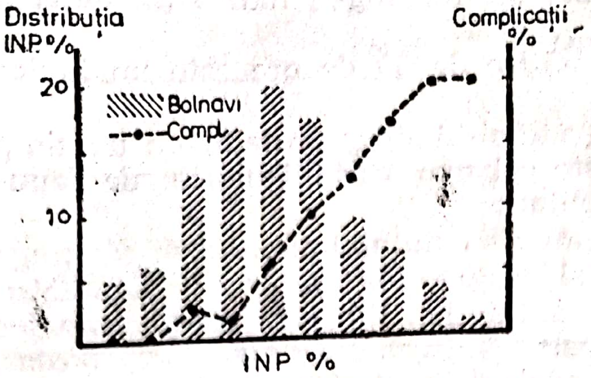
IPN (%) = 158 — 16,6 (ALB) — 0,78 (PLIU cutanat mm) — 0,20 (transferină serică — mg%) — 5,8 (intradermoreacția la 3 antigene)

Intradermoreacția este gradată astfel:

0 — nereactivă la toți antigenii
1 — indurație < 5 mm
2 — indurație > 5 mm

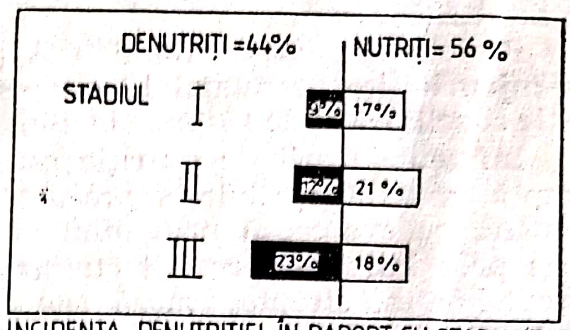
Pe un studiu efectuat pe 159 de bolnavi autorii anterior citați stabilesc valoarea de 40% a I.P.M. ca limită între grupele de risc de morbiditate și mortalitate preoperatorie scăzută și crescută a bolnavilor canceroși (fig. 10.1).

Alimentația parenterală preoperatorie reduce rata complicațiilor de la 66% la 31%, iar a deceselor de la 40% la 15%.



Distribuția complicațiilor în raport cu Indexul Nutritiv de Prognostic (Smale 1981)

Fig. 10.1



INCIDENȚA DENUTRIȚIEI ÎN RAPORT CU STADIALIZAREA (Meguid, 1985)

Fig. 10.2

Meguid și Meguid (1985) identifică bolnavii canceroși cu risc crescut și care necesită hiperalimentație, bazîndu-se pe determinarea „denutriției" la internare și pe durata perioadei de alimentație orală „inadecvată".

Bolnavul este considerat denutrit dacă albumina serică este sub 3,5 g/dl plus doi din următorii 4 factori: o pierdere recentă din greutate mai mare de 10%; o greutate sub 10% față de greutatea normală raportată la înălțime; o circumferință a brațului sau o grosime a pliului cutanat sub 90% din standard.

„Alimentația orală inadecvată" este aportul alimentar peroral sub 60% din necesarul caloric, iar durata — în zile premergătoare internării — este împărțită în 3 grupe: < 7 zile; 7—10 zile; > 10 zile.

Denutriția este mai frecventă în stadii avansate de boală (fig. 10.2) și corelată cu perioada de alimentație orală inadecvată (fig. 10.3).

Subliniem că este esențială recunoașterea denutriției și corectarea ei preoperator; se apreciază că sînt necesare 10—21 zile pentru un răspuns obiectiv la un tratament de hiperalimentație parenterală totală (Dudrick, 1972; Halmagyi și Lange, 1976; Blackburn, 1977; Fischer 1977; Litarczek, 1977, 1978; Oehler, 1982; Müller, 1982). La Institutul Național de Cancer — Bethesda S.U.A. sînt alimentați parenteral toți bolnavii care nu s-au hrănit mai mult de 10 zile sau care în evoluția bolii au pierdut mai mult de 10% din greutatea corporală (Brennan, 1981). Pînă în prezent nu s-a demonstrat în clinica umană că alimentația parenterală stimulează creșterea tumorală (Meguid, 1985).

Identificarea sindromului de denutriție și dezvoltarea tehnicii de alimentație parenterală constituie achiziția cea mai valoroasă a ultimului deceniu. Nerecunoașterea și netratarea lui se va traduce prin creșterea morbidității și mortalității postoperatorii și prin costul ridicat al îngrijirilor postoperatorii.

Müller (1982) comunică diferențe semnificative în evoluția postoperatorie a două loturi de bolnavi cu cancer gastrointestinal de aceeași vîrstă, localizare, stadiu evolutiv, stare de nutriție și factori de risc;

— în primul lot — 66 de bolnavi au fost alimentați parenteral

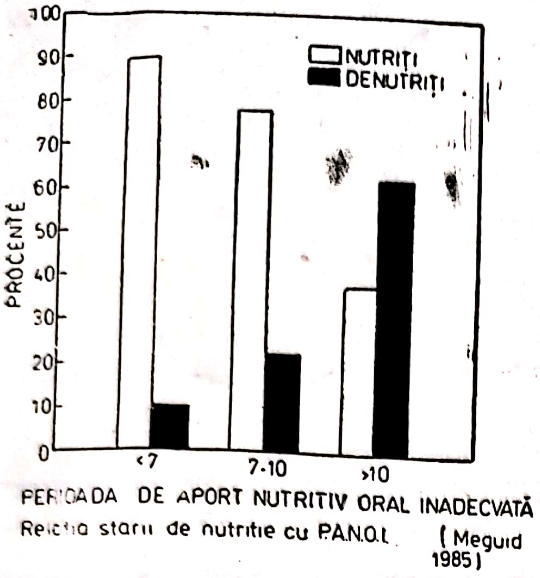


Fig. 10.3

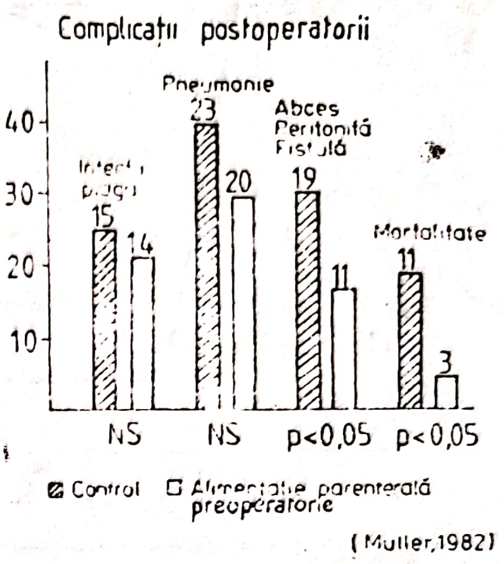


Fig. 10.4

timp le 10 zile preoperator, cu un aport proteic de 1,5 g acizi animați/kg și un aport caloric de 44 kcal/kg (11 g glucoză/kg);

— al doilea lot — 59 de bolnavi, au fost alimentați peroral cu o dietă mixtă, cu un aport de 2 400 kcal/zi.

Postoperator, ambele grupe de bolnavi au primit aceeași alimentație parenterală.

Pacienții din prima grupă au arătat semnificativ:

1. mai puține complicații septice, fistule, ocluzii postoperatorii și
2. letalitate mai mică (fig. 10.4).

Pe de altă parte, Meguid (1985) precizează că la denutriți rata complicațiilor este de 48% față de 25% la cei cu stare de nutriție bună, iar timpul de spitalizare este de 29 ± 5 zile la prima grupă față de numai 14 ± zile la a doua grupă.

Fără a intra în detalii, notăm că *aportul energetic* se asigură prin soluții de hidrați de carbon, iar *aportul proteic* prin soluții de acizi aminați levogiri într-un raport de 200 kcal pentru 1 g N; în prescripția de dietă cu aport proteic crescut raportul poate fi de 100 kcal/g N.

Nu trebuie omisă perfuzia de soluții de lipide pentru aportul energetic și pentru aportul de acid linoleic, un acid gras esențial.

La acestea se adaugă necesarul zilnic și de corecție de sodiu, potasiu, clor, calciu, magneziu, fosfor și cel de vitamine (A, B_1, B_2, B_5, C, K_1, B_{12}).

Goode (1981) și Powel-Tuck (1981) consideră că prescripția zilnică este următoarea:

AZOT	8—20 g/l gN = 6,5 acizi aminați	
APORT ENERGETIC	1 500—4 000 kcal/zi	
ELECTROLIȚI	Sodiu 7-220 mmol;	Fosfat 20—40 mmol;
	Potasiu 6—120 mmol;	Zinc 2—7 mg;
	Clor 7—220 mmol;	Cupru 1,6 mg;
	Magneziu 5—20 mmol;	Seleniu 120 μg;
	Calciu 5—10 mmol;	Iod 120 μg.

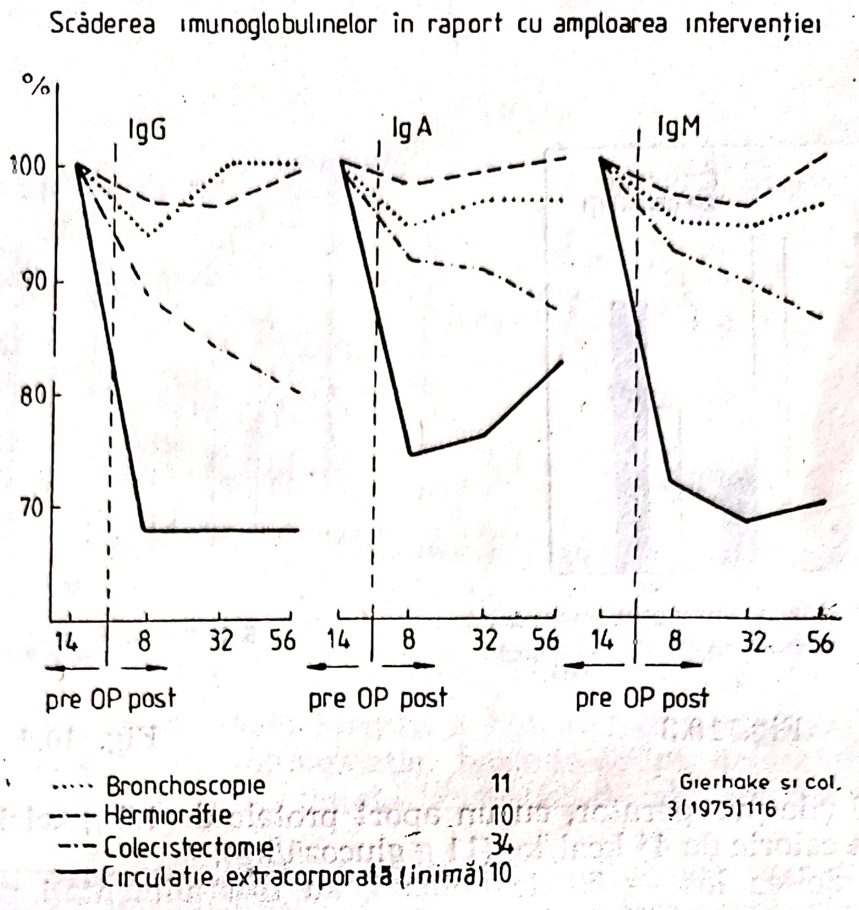


Fig. 10.5

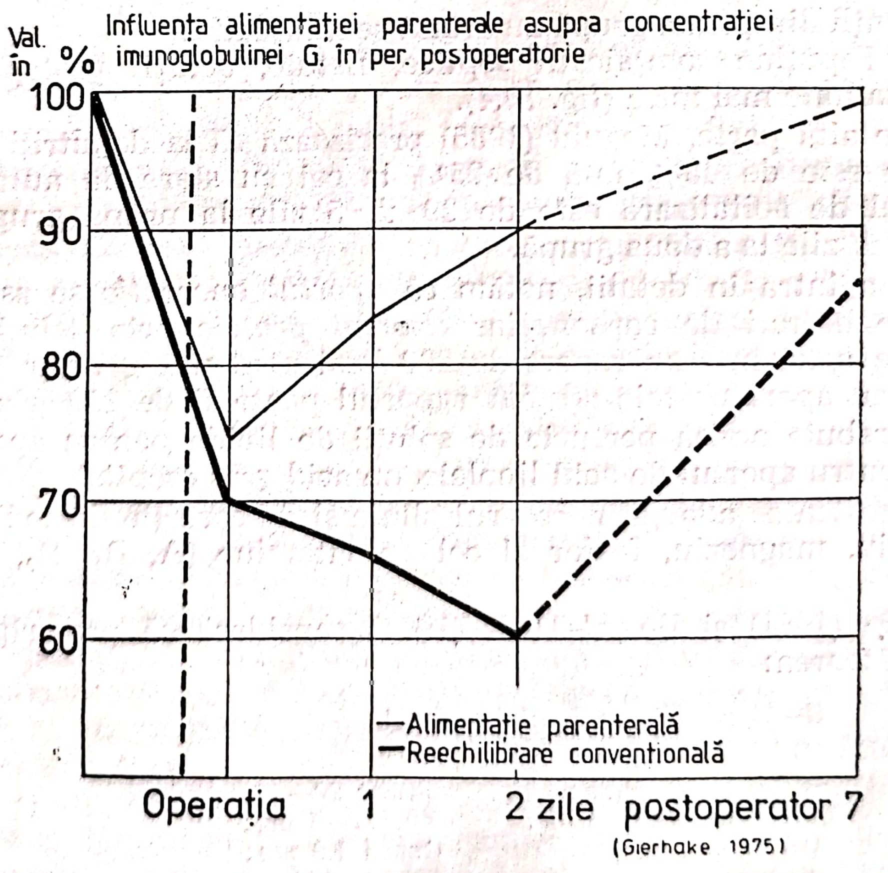


Fig. 10.6

Scanned with OKEN Scanner

VITAMINE	A	5 700 UI
	B_1	28,6 mg
	B_2	5,7 mg
	PP	57,0 mg
	B	8,6 mg
	C	286,0 mg
	E	2,9 mg
	Ac. folic	15,0 mg/săptămînă
	K_1	10,0 mg/lună
	B_{12}	250,0 μg/2 luni

Util pentru practică este *tabelul cu necesarul minim* zilnic dat de Günther (1983) în raport cu greutatea bolnavului (tabelul 10.VI).

TABELUL 10.VI

	Aport kg greutate/zi
Volum apă	30 ml
Calorii	30 kcal
Acizi aminați	1 g = 0,16 gN
Sodiu	1,5 mmol
Potasiu	1,0 mmol
Calciu	0,1 mmol
Magneziu	0,05 mmol
Clor	2,0 mmol
Fosfor	0,15 mmol

O atenție deosebită trebuie acordată „liniei de perfuzie", bilanțului hidroelectrolitic și bilanțului de azot.

Odată cu obținerea unui rezultat pozitiv:
— refacerea imunității celulare,
— creșterea albuminelor serice,
— creșterea numărului de limfocite,
— corectarea anemiei,
— cîștig în greutate,

riscul legat de denutriție este eliminat sau diminuat și se poate trece la actul chirurgical. Legat de acesta, sînt sugestive datele lui Gierhake (1975) referitoare la dinamica imunoglobulinelor în raport cu amploarea intervenției și cu terapia postoperatorie (fig. *10.5* și *10.6*).

10.2.
Insuficiența pulmonară în clinica oncologică

În clinica oncologică medicul anestezist-reanimator este confruntat cu insuficiența pulmonară consecutivă unor cauze particulare ce trebuie identificate și care la rîndul lor impun atitudini diftrențiate pre- per- și postoperator.

Cu mențiunea că insuficiența pulmonară în clinica oncologică nu respectă o schemă fixă și că se poate intrica, propunem următoarea clasificare:

Scanned with OKEN Scanner

— Afecţiuni dobîndite neoncologice.

— Afecţiuni oncologice: tumori pulmonare, pleurale, tumori mediastinale, tumori abdominale, ascită, denutriţie.

— Iatrogenă: după radioterapie, după chimioterapie.

Dacă în clinica de chirurgie generală ne putem permite o pregătire preoperatorie a insuficientului pulmonar, în clinica oncologică bolnavul chirurgical cu insuficienţă pulmonară este de cele mai multe ori o urgenţă, sau forma lui de insuficienţă pulmonară nu beneficiază de o pregătire preoperatorie.

Se impun următoarele precizări:

Tumorile pulmonare operabile cu volum redus, de obicei nu sînt însoţite de insuficienţă pulmonară, dacă nu sînt însoţite de alte afecţiuni dobîndite, generatoare de insuficienţă pulmonară.

Revărsatele pleurale afectează funcţia pulmonară în raport cu cantitatea lichidului pleural şi beneficiază spectacular de puncţia evacuatoare.

Tumorile mediastinale se pot manifesta ca o urgenţă acută sau subacută datorită compresiunii venei cave superioare, ce se traduce clinic prin tahipnee, cianoză, distensia venelor de la baza gîtului, edem al feţei şi circulaţie colaterală în jumătatea superioară a toracelui.

Obstrucţia extrinsecă a cavei superioare se datoreşte în 97% din cazuri unui cancer bronhopulmonar, limfom malign, metastază de adenocarcinom sau seminom.

În funcţie de gravitatea sindromului de insuficienţă pulmonară se pune problema priorităţii tratamentului simptomatic pentru ameliorarea stării clinice a bolnavului, faţă de prioritatea precizării diagnosticului anatomopatologic reclamat de oncolog pentru stabilirea tratamentului.

O iradiere de scurtă durată (3—4 şedinţe) a mediastinului ameliorează starea clinică a bolnavului şi va permite o procedură invazivă (bronhoscopie, mediastinoscopie, toracotomie), pentru prelevare de material pentru examen anatomopatologic fără să modifice aspectul histologic al malignităţii.

Ascita, prin compresiunea viscerelor abdominale şi limitarea excursiilor diafragmului, este generatoare de insuficienţă pulmonară. Ea trebuie evacuată înainte de actul operator.

Prin acelaşi mecanism este afectată funcţia pulmonară de tumorile abdominale gigante. Dacă preoperator nu se poate face nici o pregătire, insuficienţa pulmonară se remite spectacular după îndepărtarea chirurgicală a tumorii.

Denutriţia bolnavilor de cancer (care nu au antecedente de boli respiratorii afectează semnificativ masa şi forţa muşchilor respiratori şi determină modificări apreciabile ale funcţiei respiratorii (Litarczek 1977, Ghignone şi Quintin, 1986). Este demonstrat impactul denutriţiei asupra: 1. funcţiei musculaturii respiratorii, 2. funcţiei şi structurii pulmonare; 3. controlului respiraţiei; 4. mecanismelor de apărare pulmonară şi 5. interacţiunii cardio-pulmonare.

• *Funcţia musculaturii* respiratorii, care asigură funcţionarea indefinită a pompei respiratorii, îşi datoreşte performanţa unui aport energetic proporţional cu necesarul energetic.

Insuficienţa respiratorie *„per se“* apare atunci cînd forţa musculară scade sub 30% din normal. Diafragmul fiind muşchiul cel mai important din pompa respiratorie, studiul acestuia este valabil şi pentru ceilalţi muşchi respiratori.

Reducerea masei musculare ce apare în denutriţie, afectează şi diafragmul. Într-un studiu necroptic la denutriţi masa muşchiului diafragmatic este redusă cu 60%, grosimea cu 25% şi presiunea transdiafragmatică — indice de forţă — cu 60%.

Alterarea masei musculare afectează funcţia exprimată prin forţa şi rezistenţa musculară şi se obiectivează prin date spirometrice (tabelul 10.VII).

TABELUL 10.VII

	Bine nutriţi	Denutriţi
P.I. max.*	95	35
P.E. max.*	151	59
Forţa muşchilor respiratori (%)	96	37
C.V. (%)	100	63
V max. (%)	80	41

* P.I. max. = presiunea inspiratorie maximă.
P.E. max. = presiunea expiratorie maximă (Ghignone, 1986).

Totodată, denutriţia afectează structura fibrei musculare şi determină o scădere a enzimelor oxidative, care la rîndul lor reduc sinteza proteică.

Incorporarea aminoacizilor în ribozomii şoarecilor în post este cu 40% mai mică decît la martorii normal hrăniţi.

Astfel, denutriţia scade performanţa diafragmului şi predispune la oboseală musculară şi insuficienţă respiratorie, mai ales dacă apar noi factori favorizanţi (intervenţii abdominale, hipoxemie, boli cardiopulmonare).

• Denutriţia se repercutează şi asupra *structurii şi funcţiei pulmonare:* scade greutatea plămînilor, se modifică elasticitatea ţesutului pulmonar şi scade nivelul proteinelor, sînt afectate sinteza surfactantului (datorită alterării mitocondriilor din pneumocite) şi mecanismele antioxidante (sistemul superoxid-dismutază şi catalază) şi se creează condiţii ce predispun la manifestarea toxicităţii oxigenului.

• Reducerea aportului alimentar la individul sănătos timp de 10 zile *reduce stimulul hipoxic* cu 42% şi această cifră este corelată cu scăderea ratei metabolice.

Realimentarea restabileşte răspunsul ventilator la normal. Se incriminează scăderea conducerii neurale şi aceasta ar explica sensibilitatea crescută a bolnavilor denutriţi la sedative şi opiacee.

• Sînt afectate *mecanismele de apărare pulmonară:* activitate mucociliară, fagocitoză, imunitatea celulară şi umorală. Bolnavii denutriţi sînt predispuşi la infecţii pulmonare.

Scanned with OKEN Scanner

Consecințele denutriției asupra funcției respiratorii sînt parțial reversibile după hiperalimentație.

Insuficiența pulmonară iatrogenă după radioterapie apare în două forme:

— acută, dominată de simptomatologie de tip inflamator, exsudativ și care cedează spontan sau terapeutic în 2—3 săptămîni;

— cronică: apare la 3—6 luni după iradierea terapeutică a toracelui și este grevată de infecții, pe care de altfel le favorizează (Vaeth, 1972, Ghilezan, 1983).

Incidența ei este de 5% după 2 600 rads și de 50% după 3 050 rads.

Substratul anatomopatologic al „plămînului radic" este tromboza rețelei capilare, infiltrația mononucleară, urmate de alterarea septului alveolo-capilar, iar mai tîrziu de proliferări hialine și colagen.

Expresia clinică a plămînului radic este dispneea, tusea, durerea toracică, scăderea complianței, scăderea PO_2 și creșterea $PaCO_2$.

Insuficiența pulmonară după chimioterapie are o formă acută, ce apare precoce după tratament cu bleomicină și mai rar după nitrozouree și săruri de platină, cu simptomatologia clinică și radiologică a sindromului Löffler. Este bine influențată de corticoterapie. Insuficiența pulmonară cronică restrictivă apare la 1—3 luni după tratament cu busulfan, ciclofosfamidă, metotrexat, dar mai ales după bleomicină. Incidența ei după chimioterapie variază între 5 și 40%. Se citează un sinergism de toxicitate la asocierea bleomicinei cu radioterapie, care produce o fibroză pulmonară progresivă cu o mortalitate de 10%.

O problemă cu totul particulară, de o mare importanță o pune bolnavul tratat cu bleomicină, care va necesita o anestezie generală, din cauza toxicității pulmonare a oxigenului. Acești bolnavi sînt expuși riscului dezvoltării unui sindrom de insuficiență pulmonară acută, dacă sînt ventilați cu FiO_2 mai mare de 0,2 (Goldiner, 1978, 1979; Eigen, 1985; Gilson, 1985).

În clinica oncologică medicul anestezist-reanimator este confruntat și cu *complicații și accidente cardiace* induse de radio- și chimioterapie.

Complicațiile cardiace induse de tratamentul iradiant survin după iradierea toracelui pentru limfomul Hodgkin, cancerul mamar, limfomul non-Hodgkin și a cancerului esofagian. Ele se manifestă în primul rînd printr-o pericardită acută precoce, reversibilă, sau infarct miocardic în fază acută, sau o pericardită tardivă, la 4—7 luni după iradiere. Dacă de cele mai multe ori aceasta este benignă, resorbindu-se spontan sau după puncție pericardică evacuatoare, alteori se organizează și provoacă o tamponadă cardiacă refractară la tratamentul medical, care necesită pericardiectomie.

Anatomopatologic, leziunea se caracterizează prin înlocuirea țesutului adipos normal cu un strat dens de colagen.

Este de mare importanță ca atunci cînd bolnavul acuză dureri precordiale însoțite de febră și semne minore de insuficiență cardiacă, medicul să fie sensibilizat la această entitate nosologică, deoarece cel mai mare obstacol în calea unui tratament eficient este nerecunoașterea acesteia.

O complicație mai rară, dar de gravitate crescută, este pancardita radică, în care leziunile capilare și insuficiența microcirculației determină fibroză miocardică ce se traduce prin insuficiență cardiacă congestivă.

La 553 de bolnavi iradiați pentru limfom Hodgkin, Stewart și Fajarde (1972) comunică incidența carditei radice în 6,6%. Din 25 de bolnavi, care au necesitat reluarea tratamentului iradiant și s-a depășit doza de 6 000 rads, 40× au avut o cardită radică, din care 4 o pancardită severă.

Incidența cardiomiopatiei crește atunci cînd la tratamentul iradiant se asociază chimioterapia cu ciclofosfamidă și în mod deosebit cu adriamicină.

Accidentele cardiace după chimioterapie se manifestă sub o formă acută și subacută. Accidentele acute sînt rare, căci survin după doze mari de ciclofosfamidă (140 mg/kilocorp), și privesc aplazia medulară și grefa de măduvă hematogenă. Expresia clinică este insuficiența cardiacă evolutivă; decesul survine în 1—4 săptămîni. Substratul anatomopatologic este necroza miocardică hemoragică difuză.

Episoade de insuficiență coronariană acută — de la angor la infarct miocardic — au fost observate după fluorouracil și vincristină.

Se citează tulburări de ritm; mecanismul este necunoscut și relația cu chimioterapia incertă, dar pot fi responsabile de o moarte subită.

În sfîrșit, se menționează frecvența crescută a accidentelor acute la bolnavii tratați anterior sau concomitent radiologic.

Accidentele subacute apar în mod deosebit după antracicline (dactinomicină, daunorubină, adriamicină) sau după asocieri de citostatice (antraciclină + ciclofosfamidă + vincristină + cis-platinum). Inițial apar modificări electrocardiografice: extrasistole atriale și ventriculare, scăderea voltajului complexului QRS, subdenivelări ale ST. Complicația majoră este insuficiența cardiacă globală, care apare într-o proporție de 2,2—25% la bolnavii tratați cu adriamicină, într-un interval de 1—6 luni de la tratament.

Afecțiunile cardiace preexistente și iradierea cresc incidența cardiomiopatiei.

Sînt propuse diverse scheme de administrare a citostaticelor în vederea diminuării riscului cardiac.

Digitalizarea concomitentă poate să crească toleranța, însă are riscul de a masca efectele toxice, fără se le prevină.

10.3.
Transfuzia de sînge și fracțiuni de sînge la bolnavul canceros

Bolnavul canceros are frecvent și în multe situații indicația de tratament cu sînge și derivați de sînge.

O activitate de 20 de ani într-un Institut Oncologic și discuțiile în consens purtate cu colegii de specialitate (ATI) ne-au determinat să reluăm acest subiect și să subliniem că utilizarea rațională a sîngelui și

derivaților de sînge se face numai prin corecta cunoaștere a indicațiilor, a beneficiului și a riscului pentru bolnav. „Folosirea eficientă și economică a sîngelui înseamnă a transfuza bolnavului numai componentul specific necesar“ (Vogel, Vogel, 1966). „Termenul de folosire judicioasă a sîngelui înseamnă atît reducerea indicațiilor la cele strict indispensabile, cît și utilizarea fracțiunilor de sînge în locul celui total“ (Apăteanu, 1977).

„Transfuzia de sînge total, în cazul deficienței unui singur factor, nu este numai o risipă, ci și o greșeală terapeutică“ (Apăteanu, 1977).

Reiese elocvent din tabelul 10.VIII viabilitatea diverselor fracțiuni în sîngele conservat:

TABELUL 10.VIII

Scăderea procentuală a factorilor sangvini prin învechirea sîngelui conservat Apăteanu, 1977)

	6 ore	24 ore	48 ore	8 zile	11 zile
Leucocite	50%	0%	—	—	—
Trombocite	100%	50%	10%	0%	—
Factor V	100%	80—100%	50—80%	0%	—
Factor VIII	80%	50%	30%	0%	—
G_6PD	100%	100%	80%	40%	0%

Cu excepția compensării hemoragiei acute și a hemoragiei intraoperatorii mai mare de 500 ml, „transfuzia de sînge integral este rar indicată în tratamentul bolnavului canceros“ (Abrams, Deissereth, 1982).

Administrarea oricărui component sangvin poate să determine reacții adverse imprevizibile, de gravitate diferită; ele pot fi imediate, la cîteva minute sau ore, sau tardive, la 4—14 zile după transfuzie.

Apăteanu dă următoarea clasificare a accidentelor transfuzionale:

(1) Accidente neimunologice
 1.1. Reacții pirogene
 1.2. Reacții alergice
 1.3. Transmiterea de boli infecțioase (hepatite, sifilis, malarie)
 1.4. Septicemii prin sînge infectat
 1.5. Accidente prin modificările chimice ale sîngelui conservat:
 — prin aport crescut de K
 — prin aport crescut de citrat
 1.6. Accidente prin supraîncărcare
 1.7. Embolii
 1.8. Accidente datorate administrării masive de sînge neîncălzit
(2) Accidente imunologie
 2.1. Prin incompatibilitate eritrocitară de grup ABO
 2.2. Datorate prezenței de anticorpi imuni în serul primitorului
 2.3. Datorate prezenței antcorpilor iregulari naturali în serul primitorului
 — Accidente prin izoimunizare antileucocitară
 — Accidente prin izoimunizare antitrombocitară
 — Accidente prin incompatibilitate plasmatică

La bolnavii supuși unei polichimioterapii agresive sau unei iradieri corporale totale se instalează după transfuzia repetată de masă leucocitară un sindrom asemănător celui întîlnit după transfuzia de mă-

duvă hematogenă, consecință a unei reacții grefă contra gazdă (graft versus host disease) (Apăteanu, Abrams, 1982). Aceasta se manifestă printr-o dermatită eritematoasă exfoliativă, diaree, insuficiență hepatică; este un sindrom de mare gravitate, adesea fatal. Se recomandă ca orice produs transfuzat acestor bolnavi să fie în prealabil iradiat pentru a preveni proliferarea celulelor limfoide ale donatorului după ce acestea au fost transfuzate primitorului. În practica curentă a Institutului Național de Cancer din Bethesda — SUA se iradiază cu o doză de 2 500 rads, toate produsele de sînge înainte de a fi transfuzate, doză care nu aduce alterări funcționale ale hematiilor, trombocitelor și granulocitelor.

10.3.1. Transfuzia de eritrocite

Se știe că rolul fiziologic al hematiilor este de transportor de oxigen de la plămîn la țesuturi și că 1 g hemoglobină fixează 1,34 ml O_2 la PaO_2 de 95—100 mm Hg. Datorită curbei de disociere a hemoglobinei, la PaO_2 de 70 mm Hg saturația hemoglobinică tste de 90%, iar la PaO_2 de 50 mm Hg de 80%.

Mecanismele compensatorii, atunci cînd nevoile de O_2 cresc (agresiune, febră, stări septice), sînt creșterea volumului sistolic și tahicardia.

Indicația de transfuzie de eritrocite se face pe baza semnelor clinice de anemie și pe valoarea Hb. Se admite că este nejustificată administrarea de eritrocite la valori al Hb de 6—8 g (Apăteanu, 1977) sau 8—9% (Abrams, 1982).

La copii, „transfuziile nu sînt utile nici în anemia feriprivă cu valori ale Hb de 4 g (Apăteanu).

În perioada preoperatorie transfuzia este rar indicată pentru a ridica o valoare intermediară a Hb (Blaychman, 1983), iar per- și postoperator transfuzia de eritrocite trebuie făcută în scopul de a ameliora transportul de oxigen la țesuturi, nu pentru a crește nivelul de Hb.

Diferența dintre sîngele integral și masa eritrocitară constă în primul rînd în diferența de volum. Un volum de eritrocite de 200 ml este înglobat în 500 ml sînge integral și în numai 300 ml de concentrat eritrocitar.

În al doilea rînd pentru anemia din cancer masa eritrocitară are o capacitate de transport de oxigen mai mare într-un volum mai mic.

În al treilea rînd, scade cantitatea de anticoaglant infuzată și diminuă semnificativ expunerea bolnavului la proteinele plasmatice, leucocitele și trombocitele din sîngele integral.

În general, sîngele integral se administrează numai în hemoragii acute masive, cu toate că și această indicație este controversată (Mitchell, 1976).

O indicație particulară pentru transfuzia de masă eritrocitară și trombocitară o constituie anemia asimptomatică de 8 g Hb, cu trombocitopenie și cu hemoragia retiniană.

10.3.2.
Transfuzia de trombocite

Trombopenia este frecventă la bolnavul canceros, datorită mai multor mecanisme:

— depleția acută (utilizare, sechestrare, denutriție) în înlocuire volemică acută;

— distrucție imună;

— prin consum;

— prin scăderea trombopoiezei: — metastaze osoase
— după chimioterapie
— după iradiere pe suprafață mare

Riscul hemoragic și tratamentul trombocitopeniei variază în raport cu etiologia și severitatea ei.

Există o relație între scăderea numărului de trombocite și hemoragie în leucemia acută; incidența este foarte mare atunci cînd numărul de trombocite scade sub 20 000/mm^3.

În leucemia acută promielocitară se instalează o trombopenie de consum cu C.I.D.; tratamentului cu transfuzie de masă trombocitară și plasmă proaspătă congelată i se adaugă heparina.

În multe alte situații nu există această relație; efectul hemostatic depinde de vîrsta trombocitelor.

La aceeași valoare numerică, bolnavii cu purpură trombocitopenică imună sau în faza de refacere medulară după chimioterapie au un timp de sîngere mai mic decît cei cu trombopenie prin scăderea trombopoiezei. Aceasta demonstrează eficiența crescută a trombocitelor tinere.

Se știe că timpul de viață al trombocitelor este foarte scurt, de numai 9—10 zile, față de al hematiilor, care au o viață de 120 de zile.

Pe de altă parte, trombocitele au o încărcătură antigenică mai bogată decît a hematiilor, în special antigenele tisulare, din care antigenele HLA (aproximativ 60 de antigene) sînt cele mai cunoscute: astfel, bolnavii transfuzați cu trombocite dezvoltă anticorpi, iar la o nouă administrare devin „refractari" la transfuzia de trombocite prin imunizare.

Se recomandă recoltarea unei cantități mari de masă trombocitară de la un singur donator: sîngele recoltat se separă în plasmă bogată în eritrocite prin centrifugare la 800 de rotații/minut timp de 10 minute; apoi, trombocitele se concentrează printr-o nouă centrifugare la 2 700 de rotații/minut timp de 10 minute. Hematiile și plasma se retransfuzează donatorului. Se obțin astfel 0,5—0,6 · 10^{11} trombocite pe flacon de sînge recoltat (400 ml sînge +100 ml conservant). Procedura se repetă de 3—4 ori.

Pe de altă parte, 20—30% din trombocitele endogene sau transfuzate sînt sechestrate în splină, iar supraviețuirea trombocitelor scade la bolnavii septici și febrili.

În legătură cu transfuzia de trombocite, acestea nu pot fi păstrate mai mult de 2—3 zile. Temperatura de păstrare optimă este de 22°C.

In indicația de transfuzie de masă trombocitară trebuie să se țină seama de următorii factori:

— riscul de hemoragie la bolnavul trombocitopenic,
— riscul pentru bolnav, legat de transfuzie,
— dificultatea preparării masei trombocitare.

Există un consens în administrarea „profilactică" de trombocite la bolnavul care nu sîngerează la o valoare de 20 00—30 000/mm^3. Incidența hemoragiilor scade astfel la 70—90%.

În trombopeniile prin scăderea trombopoiezei indicația se face la valori ale trombocitelor de 50 000/mm^3.

Harker și Slichter (cit. de Abrams, 1982) afirmă că la un număr de 50 000 de trombocite se obține o bună hemostază, care permite intervenția chirurgicală și autorii sînt rezervați în indicația de a recomanda transfuzia trombocitară peste această cifră.

În îngrijirea bolnavului cu trombocitopenie se va avea în vedere că:

— injecțiile intramusculare trebuie evitate, deoarece pot fi sediul dezvoltării unor hematoame dureroase;

— dacă pe lîngă trombopenie există și o leucopenie, acestea pot fi locuri de minină rezistență, unde se dezvoltă infecții, abcese;

— se preferă totdeauna calea venoasă pentru tratament medicamentos;

— există interferențe farmacologice în funcția trombocitară; o gamă largă de medicamente afectează funcția trombocitară și se recomandă evitarea lor; acidul acetilsalicilic, indometacina, fenilbutazona, dextranul, antidepresoarele triciclice, fenotiazinele, pentolamina și dihidroergotamina, alcoolul etilic, dipiridamolul, papaverina, carbencilina.

O situație particulară este aceea a femeii cu trombocitopenie, care în timpul ciclului menstrual are o hemoragie uterină abundentă; se recomandă suprimarea temporară a ciclului menstrual cu acetat de medroxiprogesteron o doză inițială de 300 mg parenteral, urmată de 20 mg peroral zilnic (Gardner, cit. de Abrams).

10.3.3.
Transfuzia granulocitară

„Cine mai prescrie astăzi transfuzii de sînge integral pentru corectarea unei leucopenii, înseamnă că ori nu este la curent cu datele de fiziologie leucocitară, ori vrea să „ridice moralul" unui pacient neoplazic, expunîndu-l riscului grav de hepatită, fără nici un beneficiu pentru bolnav" (Apăteanu, 1977).

Bodey (1986) (cit. de Abrams) stabilește o corelație cantitativă între granulocitopenie și infecție:

Nr. granulocite/mm^3	1 000	500	100
Infecții severe %	10%	19%	20%

Dacă granulocitopenia persistă 3 săptămîni, proporția crește astfel:

50—60%		100%

Scanned with OKEN Scanner

Dacă numărul de granulocite nu crește într-o săptămînă peste 1 000/mm³ de la declanșarea infecției, mortalitatea prin infecție este de 40%.

Remiterea procesului infecțios sub tratament cu antibiotice cu spectru larg (carbencilină+gentamicină+cefalosporine) depinde de numărul de granulocite la declanșarea infecției și de creșterea acestora în timpul episodului infecțios (Goya, 1979 — cit. de Abrams).

Aceste date impun transfuzia de granulocite pentru a menție numărul lor la peste 1 000/mm³, pînă ce se instalează granulopoieza endogenă. În practică, obstacolul constă în dificultatea colectării și a timpului de viață foarte scurt (în sîngele recoltat scad cu 50% în 6 ore și cu 10% în 24 de ore).

Abrams și Deissereth (1982), indică transfuzia granulocitară:

— în septicemii cu germeni Gram-negativi, cu granulocite sub 1 000/mm³;

— în depresie medulară, cînd nu se întrevede o regenerare mai repede de 10 zile;

— cînd după 24 de ore de tratament cu antibiotice cu spectru larg nu se obție o ameliorare clinică la un bolnav cu granulocite sub 500/mm³;

— cînd datele clinice și de prognostic pledează pentru vindecare cu această terapie.

10.4. Probleme de anestezie a bolnavul canceros

Evoluția tehnicilor de anestezie, cunoașterea particularităților bolnavului canceros, monitorizarea bolnavului chirurgical au contribuit din plin la progresul și succesul chirurgiei oncologice majore; anestezia generală și regională au o contribuție importantă și la procedurile diagnostice și de tratament local. O gamă de proceduri din arsenalul anestezic se extind și în perioadele avansate de boală în tratamentul durerii cronice.

Decizia operatorie, beneficiul ei pentru bolnavul canceros trebuie cîntărită în raport cu riscul anestezic și operator.

Mortalitatea operatorie variază în raport cu mai mulți factori:

— starea generală a bolnavului;
— severitatea bolii de bază;
— gradul în care chirurgia afectează funcțiile fiziologice normale;
— complexitatea exerezei chirurgicale;
— tipul de anestezie reclamat de operație;
— experiența și dotarea echipei de anestezie și chirurgie.

Pentru estimarea riscului anestezic-chirurgical Societatea Americană de Anestezie elaborează o scară ce definește starea fizică a bolnavului, care se corelează cu mortalitatea operatorie:

Clasa I

Bolnavul nu are tulburări organice, fiziologice, biochimice sau psihice. Procesul patologic pentru care se operează este localizat și nu determină perturbarea sistemică (exemplu: un bolnav cu o bună condiție fizică cu un lipom sau o femeie cu un fibrom uterin).

Clasa 2

Perturbări sistemice ușoare sau moderate, date fie de boala ce trebuie tratată chirurgical, fie de altă boală. Vîrste extreme — nou-născuți sau octogenari — chiar dacă nu au boli sistemice. Obezitatea extremă și bronșita cronică sînt incluse aici (exemplu: boli cardiace compensate, diabet ușor, hipertensiune arterială).

Clasa 3

Perturbări sistemice severe sau boli de orice natură, chiar dacă nu se stabilește precis incapacitatea de efort (exemplu: afecțiuni cardiace compensate sau cu semne de decompensare la efort, diabet sever cu complicații vasculare, insuficiență respiratorie moderată sau severă, angor pectoral, infarct miocardic vindecat).

Clasa 4

Bolnavi cu afecțiuni sistemice grave, cu pericol vital și care nu se vindecă fără operație (exemplu: bolnav cașectic cu cancer și metastaze, cardiac cu insuficiență cardiacă, angor pectoral persistent (stabil, agravat), miocardită, insuficiență pulmonară hepatică, renală sau endocrină; leucopenie sau trombocitopenie la bolnavul canceros).

Clasa 5

Bolnavul muribund, care are puține șanse de a supraviețui, dar la care se intervine „în extremis". Mulți din acești bolnavi necesită măsuri de reanimare fără anestezie (exemplu: ruptură de anevrism cu șoc, traumatism cerebral cu creșterea rapidă a presiunii intracraniene, embolie pulmonară masivă).

Operație de urgență

Orice bolnav, indiferent de clasificarea anterioară operat de urgență, este considerat că se află într-o stare fizică alterată. Indicativul „urgență" se adaugă clasificării numerice (exemplu: perforație de organ cavitar, hemoragie digestivă, hernie încarcerată) (Dripps, R. D., 1977).

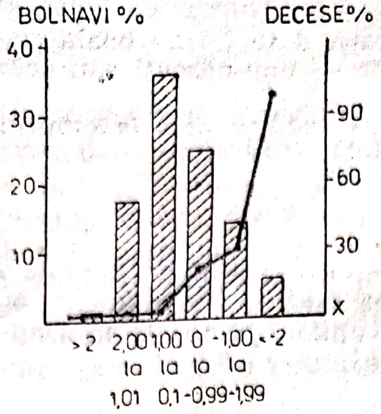
Spitalul de Urgență București elaborează o clasificare pe puncte a factorilor de risc, în funcție de:

(a) bolnav:
- — viguros — 1 punct
- — cu afecțiuni compensate — 2 puncte
- — cu afecțiuni decompensate — 3 puncte
- — muribund — 4 puncte

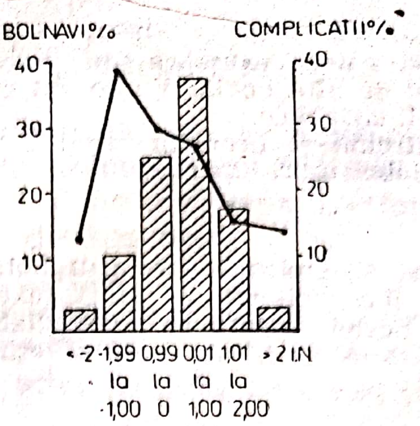
(b) intervenție chirurgicală:
- — mică — 1 punct
- — medie — 2 puncte
- — mare — 3 puncte
- — reintervenție precoce pentru complicații postoperatorii — 4 puncte

(c) factori adiționali de risc:
- — urgență — 1 punct
- — vîrste extreme (sub 1 ani și peste 65 de ani) — 1 punct

Brenner (1983) elaborează Indexul de Nutriție (IN), ce apreciază cantitativ riscul denutriției în chirurgie în cadrul unei scheme. Analizînd datele antropometrice și biochimice a 72 de bolnavi cu afecțiuni maligne, selectează 7 parametri, pe care-i introduce în următoarea formulă: IN = = 3,869375 — 0,006782813 × IgM (mg/dl) — 0,007912397 × Colesterina (mg/dl) + 0,009988451 × Prealbumina (mg/dl) + 0,3944321 × Globu-



Studiu retrospectiv
Distribuția IN la 72 bolnavi
și raportul său cu letalitatea
postoperatorie



Studiu prospectiv
Distribuția IN la 204 bolnavi
cu tumori benigne și maligne
și raportul său cu complicațiile

(Brenner V 1983)

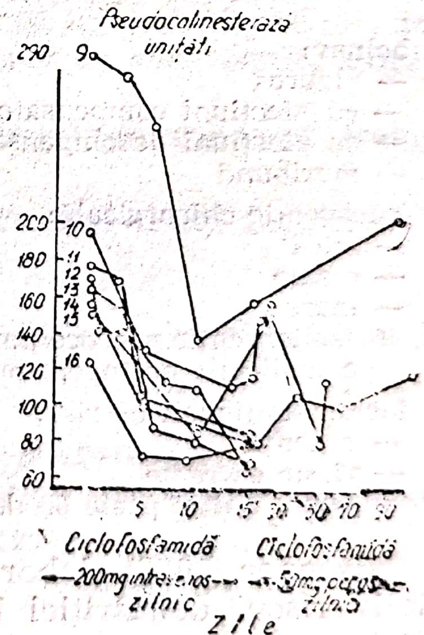
Fig. 10.7 Fig. 10.8

lina ce leagă tiroxina (mg/dl) — 0,01902732 × Complement factor C3A (mg/dl) — 0,2651835 × Proteine ce leagă vitamina A (Retinol-binding protein) (mg/dl) — 0,003373441 × Fibrinogenul (mg/dl).

Indicele de nutriție este cuprins între —2 și +2; între aceste valori stabilește 6 intervale ce sînt în raport direct cu letalitatea (fig. 10.7) și complicațiile postoperatorii (fig. 10.8).

În clinica oncologică, pentru evaluarea răspunsului la tratamentul radiologic și citostatic și pentru decizia de a iniția un asemenea tratament, se utilizează indicele Karnofsky sau/și Zubrod, care codifică capacitatea de activitate fizică a bolnavului (tabelul 10.VIII).

Mortalitatea operatorie (în primele 30 de zile de la operație) este crescută în oncologie, datorită impactului „bolii canceroase“ asupra stării de nutriție, imunității și datorită efectelor secundare ale chimio- și radioterapiei; aceasta iese în evidență în operațiile paliative, de mică amploare, din urgențe cînd cifra mortalității crește la 20—30% (este suficient să exemplificăm, prin cazurile de ocluzie intestinală a unui cancer rectosigmoidian, ovarian sau pe intestin iradiat rezolvate chirurgical printr-o intervenție minimă (anus dervativ sau enteroanastomoză de derivație) grevate de complicații și lateralitate crescută).



Scăderea pseudocolinesterazei după tratament cu ciclofosfamidă.
(Mone, Mathie, 1967)

Fig. 10.9

*

* *

Există cercetări de laborator care arată că anestezia influențează oncogeneza și metastazarea,

Aprecierea stării generale a bolnavului pe baza indicelui de performanţă

Scala Karnofsky		Grad	Scala Zubrod
Descriere	Scala		Descriere
Activitate normală, fără acuze	100	0	Activitate normală
Capabil de activitate normală. Semne şi simptome minore de boală	90	1	Simptomatic, dar ambulator
Activitate normală cu efort	80		
Se îngrijeşte singur. Imposibil de activitate normală sau de o muncă activă	70	2	Odihnă la pat mai puţin de 50% din timpul zilei.
Nevoie ocazională de ajutor, dar capabil să-şi asigure singur multe din necesităţile lui	60		
Nevoie considerabilă de ajutor şi frecvent asistenţă medicală	50	3	Imobilizat la pat mai mult de 50% din timpul zilei
Mult slăbit, necesită îngrijire şi asistenţă specială	40		
Foarte slăbit, internare indicată, deşi moartea nu este iminentă	30		
Foarte bolnav. Internarea necesară. Tratament activ de susţinere	20	4	Incapabil să părăsească patul
Muribund	10		
Decedat	0		

(Ghilezan, 1983)

Aprecierea stării generale a bolnavului pe baza indicelui de performanţă este indispensabilă pentru justificarea agresivităţii tratamentelor; bolnavii cu indice 3—4 nu beneficiază decît eventual de o iradiere paliativă.

Agostino şi Cliffton (1964) obţin un indice crescut de metastazare la animalele în narcoză cu eter.

Rişcă şi Todoruţiu (1979) au indus creşterea semnificativă a incidenţei metastazelor şi o extindere a localizărilor în teritorii anatomice neobişnuite la animalele anesteziate cu penthotal şi perfuzate cu soluţie de glucoză 10%.

Stănculescu şi col. (1983) observă creşterea indicelui mitotic şi o supravieţuire mai mică la animalele anesteziate cu penthotal, ketalar şi eter.

Se admite că toate anestezicele generale au proprietăţi imunosupresoare, deprimă măduva oaselor şi alterează activitatea fagocitară a macrofagelor (Rosenberg, 1982).

Datele experimentale nu pot fi extrapolate în clinica umană. Îndepărtarea chirurgicală a tumorii este un imperativ curativ şi aceasta nu

Scanned with OKEN Scanner

se poate face fără anestezie; importantă în clinică este adaptarea tehnicii de anestezie la starea clinică a bolnavului și la necesitățile actului em-rurgical.

Nu există o tehnică de anestezie anumită pentru bolnavul canceros, dar există tehnici de anestezie care trebuie adaptate particularităților bolnavului și necesităților confortului chirurgical, cu menționea unor particularități de farmacodinamie și tehnică.

— Denutriția, tratamentul cu ciclofosfamidă (Mone, 1967/fig. 10.9; Gurman, 1972) scad nivelul pseudocolinesterazei și prin aceasta este posibilă apneea prelungită după succinilcolină.

— Datorită scăderii capacității de sinteză hepatică nivelul pseudo-colinesterazei scade pentru cîteva zile după orice intervenție chirurgicală (Clarck și col., 1976).

— Bolnavii cu cancer bronhopulmonar (carcinomul cu celule mici) au o sensibilitate crescută la curare; la acești bolnavi, Eaton și Lambert în 1957 descriu „sindromul miastenic", cercetat și detaliat de Wise și Wyle în 1964 (Churchill-Davidson, 1978). Blocul indus de curarele competitive se antagonizează greu cu anticolinesterazice. Földes (1966) recomandă ca bolnavilor cu cancer bronhopulmonar să li se facă preoperator testul la curare (se administrează i.v. 0,5—0,1 mg D-tubocurarină și se evaluează efectul asupra forței musculare după 5 minute. Dacă nu apar modificări, se face reinjectări de 1 mg la interval de 5 minute, pînă la doze de 4 mg).

Pe de altă parte, Vetten (citat de Chung) semnalează că bolnavii sub terapie imunosupresivă cu azathioprină (imuran) necesită o doză de două-patru ori mai mare de curare.

— Modificările electrolitice, frecvente în clinica oncologică, modifică răspunsul curarelor astfel (Riemer, 1981);

- Hipopotasemie — potențare — prin depolarizarea membranei postsinaptice.
- Hiperpotasemie — inhibiție — prin depolarizarea membranei postsinaptice.
- Hipercalcemie — inhibiție — prin creșterea eliberării de acetilcolină.
- Hipocalcemie — potențare — prin scăderea eliberării de acetilcolină.
- Hipermagneziemie — potențare — prin scăderea eliberării de acetilcolină. Antagonism față de Ca++.
- Hipomagneziemie — inhibiție — prin creșterea eliberării de acetilcolină.

În Institutul Oncologic Cluj-Napoca, într-o perioadă de 20 de ani, pe un număr de peste 20 000 de anestezii, nu s-a întîlnit apnee prelungită după succinilcolină și nici curarizări prelungite după curare nedepolarizante.

— Barbituricele și fenotiazinele sînt potențate de procarbazină.

Din cauza denutriției, a afectării în grade variate a funcțiilor vitale, îndeosebi a respirației, circulației și excreției apar modificări în distribuția, metabolismul și excreția drogurilor anestezice și astfel recomandarea: „folosirea cu prudență (în diluții mai mari și în doză mai mică) a barbituricelor, inducție blîndă, evitarea hipoxiei și a hipotensiunii", își are deplina justificare în anestezia oncologică.

Deoarece procarbazina inhibă monoaminoxidaza, se recomandă evitarea simpatomimeticelor, din cauza riscului de răspuns hipertensiv periculos.

Scanned with OKEN Scanner

— Asocierea propranolol + adriamicină este periculoasă, putînd să determine stop cardiac (Choe, Combs — cit. de Chung, 1982).

— Toxicitatea oxigenului. Goldiner și col. (1978, 1979) publică două observații deosebit de instructive: în 1978, 5 bolnavi cu carcinom testicular care au fost tratați cu bleomicină în doză cumulativă de 200—400 unități/m^2 cu 6—12 luni înainte de operație, au făcut la 2—3 zile postoperator un sindrom de insuficiență respiratorie acută cu evoluție fatală; în 1979, 12 bolnavi cu tumori testiculare tratați cu bleomicină în aceeași doză au fost ventilați în timpul operației cu un FiO_2 scăzut la 0,22—0,25, iar postoperator cu aer. În această serie nu s-a înregistrat nici un deces. Cîte un caz cu deznodămînt fatal după expunere la oxigen în timpul anesteziei și a bolnavilor după tratament cu bleomicină comunică (Gibson, 1985 și Eigen, 1985). Este evidentă toxicitatea oxigenului după bleomicină, drog recunoscut că are tropism și efect toxic pulmonar. Toxicitatea pulmonară a bleomicinei și potențarea acesteia de către oxigen se explică prin două mecanisme:

• în acțiunea bleomicinei pe DNA are loc o oxidare spontană a fierului feros, prin care se eliberează un electron ce este acceptat de oxigen și formează ion de superoxid, care are o putere de oxidare mult mai mare decît ionul de oxigen;

• există o enzimă ce inactivează bleomicina pusă în evidență în celulele normale și maligne și în mod predominant în ficat; această enzimă nu s-a găsit în plămîn și în piele, cele două țesuturi normale sensibile la bleomicină (Muggie, 1981; Chabner, Myers, 1982).

Am semnalat aceste observații în 1985 și 1986, iar pe 11 pacienți cu tumori testiculare tratați cu polichimioterapie preoperator cu schema VAB vincristină, adriamicină, bleomicină) și laparotomizați pentru stadializare sau evidare ganglionară am recurs la ventilarea intraanestezică cu aer.

După I.O.T. am administrat eter cu vaporizorul EMO — și am controlat ventilația manual cu burduful și sistemul de valve unidirecționale Oxford, obținînd o bună homeostazie a gazelor sangvine și un bun confort chirurgical, cu trezirea bolnavului pe masă. Studii anterioare asupra eficienței ventilației cu aer publică Cole (1961), Merrifield (1961), Pascu și Cardan (1984).

În legătură cu localizarea bolii și tipul intervenției amintim următoarele particularități:

— *în cancerul laringian* — pentru laringectomie și limfadenectomie cervicală — după traheostomie în anestezie locală — se induce anestezie generală cu barbituric — succinilcolină, se intubează traheal și se continuă anestezia pe pivot cu halothan.

Durata intervenției este de 3—4 ore.

Bolnavul ventilează spontan la sfîrșitul intervenției, iar postoperator se transfuzează 500 ml sînge.

La 48 de ore se reia alimentația pe sonda nazo-gastrică.

Bogosyan (1984) publică 108 bolnavi cu limfadenectomie laterocervicală, cu o durată a operației de 6 ore; la 65 de bolnavi transfuzează 1 250 ml sînge (2,5 blood units). În 80% din cazuri întîlnește complicații: hipertensiune — 39%, frison — 35%, obstrucție respiratorie — 6%.

Benkiran (1984) recomandă inducția pe un cateter traheal și H.F.J.V.

În chirurgia esofagului prin abord toracic, Lett și col. (1984) recomandă anestezia „pe un singur plămîn". În timpul operației lasă plămînul din cîmpul operator colabat și ventilează bolnavul numai pe plămînul controlateral. Această tehnică permite un abord chirurgical mai ușor, scurtează durata operației și diminuează trauma pulmonară.

În chirurgia tubului digestiv anestezia și tratamentul postoperator trebuie să urmărească asigurarea fluxului circulator în intestin, prin evitarea hipoxiei, hipocapniei și hipovolemiei (Aitkenhead, 1984), prin aceasta evitîndu-se dehiscența de sutură, riscul major al operațiilor de rezecție pe tubul digestiv.

În chirurgia esofagului, potrivit lui Schimrer (citat de Aitkenhead), dehiscența apare la 28% din cazuri, cu o mortalitate de 23%.

Goligher pune în evidență dehiscența prin examinări radiologice în 69% din cazuri; din aceștia, 5—20% se pun în evidență clinic și sînt grevate de o mortalitate de 35%.

Evitarea ischemiei prin combaterea hipersimpaticotoniei, asigurarea fluxului sangvin pni evitarea variațiilor tensionale și a unei relative hemodiluții (hematocrit 30—35% și hemoglobină 10—11 g/100 ml) constituie parametrii ce trebuie urmăriți și menținuți în perioada peranestezică și postoperatorie.

Referitor la agenții anestezici, folosind o tehnică de cercetare izotopică, Aitkenhead constată că halothanul scade rezistența vasculară în vasele mezenterice cu 40% și crește fluxul sangvin cu 13%, în timp ce methoxifluranul reduce fluxul splanhnic cu 50%.

Într-un studiu experimental pe intestin ischemic, animalele anesteziate cu halothan au o supraviețuire mai mare decît cele anesteziate cu ketamină (Bavister, 1979).

Neostigmina reduce fluxul sangvin mezenteric cu 30—50% (Whitaker — citat de Aitkenhead), crește mișcările peristaltice și presiunea intraluminală la peste 75 mmHg, mai ales în teritoriile jejun-ileonului; aceste efecte sînt în parte antagonizate de atropină și abolite de halothan. Deoarece se comunică o frecvență a dehiscenței de sutură, evidențiată radiologic la 36% din bolnavii ce au primit neostigmină, față de 4% (Bell și Lewis, 1968) din cei ce nu au primit, se recomandă prudență în administrarea colinergicelor la bolnavii cu anastomoze intestinale, sau să fie ventilați pînă la reluarea ventilației spontane, fără antagonizarea curarei.

În ceea ce privește analgezia postoperatorie, este de preferat petidina în locul morfinei, deoarece fluxul sangvin și tensiunea intraluminală sînt mai puțin alterate de petidină decît de morfină.

Într-un studiu retrospectiv, Aitkenhead (1984) găsește un număr mai mare de dehiscențe de sutură la bolnavii care au primit morfină în perioada postoperatorie, decît la cei ce au primit petidină.

În legătură cu ventilația acestor bolnavi, se recomandă evitarea hipocapniei per- sau postoperator, deoarece aceasta reduce fluxul sangvin intestinal.

Pe 600 de cancere colo-rectale operate în Institutul Oncologic Cluj-Napoca (Lazăr, 1982), din care 71% operații radicale, se înregistrează o mortalitate postoperatorie de 8,7% și următoarele complicații:

— fistule stercorale — 11,2%
— peritonite — 3,7%
— ocluzii intestinale — 3,7%

De obicei în chirurgia de rezecție sîngerarea intraoperatorie este compensată cu soluții electrolitice și plasma expander. Nu se administrează de regulă sînge.

— În amputațiile de rect, compensarea volemică se face peroperator în același mod, iar postoperator se administrează sînge, în medie 500 ml.

— O pondere mare în activitatea chirurgicală o au *intervențiile în sfera genitală* la femei, pentru cancer de col uterin și corp uterin.

Comparativ cu alți autori (Nakata-Kemmetsu, 1984), care comunică o pierdere sangvină între 1 900 și 4 100 ml, precizăm că în Institutul Oncologic Cluj-Napoca, în peste 2 000 de limfadeno-colpohisterectomii pentru cancer de col uterin, operațiile decurg fără sîngerare sau cu sîngerare minimă, care nu reclamă administrarea de sînge.

În 1972, Chiricuță și col. comunică adaptarea organismului în raport cu vîrsta la hemoragie, care anticipează tehnica de hemodiluție ce-și face loc și în chirurgia oncologică (Messmer, 1976; Schaller, 1983).

Cunoscînd avantajele unei hemodiluții medii și riscurile transfuziei de sînge și preparate de sînge, recomandăm ca postoperator valorile hematologice să fie menținute la valori ale Hb de 9—10% și un hematocrit de 30—35%.

O categorie particulară, întîlnită adesea în clinica oncologică, o constituie bolnavii sub tratament cortizonic sau cortizonodependenți; după o pregătire cu mineral — și glucocorticoizi, cu o riguroasă reechilibrare hidroelectrolitică, recomandăm anestezia pe pivot de ketalar și o atentă reechilibrare volemică (Roman, 1979).

Fără a intra în detalii, amintim utilizarea ca terapie adjuvantă în clinica oncologică a hipertermiei în asociație cu radio și/sau chimioterapie.

Pentru perioada de 4—6 ore de hipertermie, se recomandă perfuzia continuă de thiopental (7 ± 3 mg/kg/oră) și administrarea intermitentă de fentanyl (3 ± 1 μg/kg/oră), bolnavul ventilînd spontan (Hillcoat, 1983).

Folosind următoarele două combinații:

1. thiopental + diazepam + meperidină
2. thiopental + droperidol + fentanyl

cu I.O.T. și ventilație spontană sau asistată, Rice (1984) subliniază avantajul primei scheme, deoarece droperidolul poate să dea în asociație cu hipertermie, hipotensiune gravă.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

ABRAMS R. S., DEISSEROTH A. — The use of blood and blood products. In: DeVita V.T., Hellman S., Rosenberg S. A. — Cancer. Principles and Practice of Oncology. J. B. Lippincott, Philadelphia—Toronto, 1982.

AGOSTINO D., CLIFTTON, E. E. — Anesthetic effect on pulmonary metastases in rat. Arch. Surg., 1964, *5*, 735—739.

AITKENHEAD A. R. — Anaesthesia and bowel surgery, Br. J. Anaesth., 1984, *56*, 95—101.

APATEANU I. V. — Recoltarea, conservarea și transfuzia de sînge. Ed. Medicală București, 1977.

BAVISTHER P. H., LONGNECKER D. E. — Influence of anaesthesic agent on the survival of rats following acute ischemia of the bowel. Br. J. Anaest., 1979, *51*, 921—924.

BELL C. M. A., LEWIS C. B. — Effect of neostigmine on integrity of ileo-rectal anastomoses. Br. Med. J., 1968, *3*, 587—590.

BENKIRAN A., OVAZZANI H. — Anaesthesia for airway surgery in patient with compromised airway. 8-th W.A.C., 1984, Book of abstracts, vol. II, A 116.

BLACKBURN G. L., MAINI S. B., PIERCE E. C. — Nutrition in the critically ill patient. Anaesthesiology, 1977, *47*, 181—194.

BLAJCHMAN M. A., HERST, R., PERRAULT R. A. — Blood component therapy in anaesthetic practice. Can. Anaest. Sec. J., 1983, *30*, 4, 382—389.

BOGOSYAN S., GOETZ E. — Recovery room problems of neck dissection surgery in patients with and neck cancer. 8-th W.C.A. 1984, Book of abstracts, vol. II A 108.

BRENNAN M. F. — Total parenteral nutrition in cancer patients. The New Engl. J. of Med., 1981, 375—380.

BRENNAN M. F. — Supportive care of the cancer patient. În: DeVita W. T., Hellman S., Rosenberg S.A. — Cancer. Principles and Practice of Oncology. J. B. Lippincott, Philadelphia, Toronto, 1982.

BRENNER V. — Ein neuer Ernährungsindex für präoperativen Beurteilung der Mangelernährung als Risikofaktor in der Chirurgie. Infusionstherapie, 1982, *10*, 302—305.

CARPENTIER Y. A. — Malnutrition and artificial nutrition in cancer patient. In: Medical complicatione in cancer patients. I. Klatersky, M. Staguet, Raven Press, Ny 1981.

CHABNER B. A., MYERS C. E. — Clinical pharmacology of cancer chemotherapy. In: DeVita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A., Cancer. Principles and Practice of Oncology, J. B. Lippincott Comp., Philadelphia—Toronto, 1982.

CHIRICUȚĂ I., ROMAN L., ERDELYI N. — Adaptarea organismului la hemoragii în funcție de vîrstă. Chirurgia (Buc.), 1972, *21*, 4, 319—325.

CHURCHILL-DAVIDSON H. C. — A practice of anaesthesia Lloyd. Loke, London, 1978.

CHUNG F. — Cancer, chemotherapy and anaesthesia. Can. Anaesth. Soc. J., 1982, *29*, 4, 364—371.

COLE P., PARKHOUSE J. — Blood oxygen saturation during anaesthesia with volatile agents vaporized in room air. Brit. J. Anaesth., 1961, 33, 265.

* * * — Al III-lea Congres European de Alimentație parenterală și enterală, 1981. Rezumat în Infusions Journal, XII, 3—4.

CRIȘAN MONICA, STUGREN CARMEN, URAY Z. — Prezicerea efectului leucotrofinei prin testarea in vitro a limfocitelor T. USSM — Oncologie, 30 nov. 1984, Cluj-Napoca.

* * * — Deutsch-Skandinavisches Symposium, Kopenhagen, 18—19. IV. 1981. Rezumat în Infusion Journal, VI. 3.

DAWYS W. — Working conference on anorexia and cachexia of neoplastic disease. Cancer Res., 1970, *30*, 2816—2818.

DUDRICK S. J. — Uses, non-uses and abuses of intravenous hyperalimentation. In: Intravenous hyperalimentation. Ed. by Cowan G. S. M., Scheetz W., Lea & Febiger, Philadelphia, 1972.

EIGEN H., WYSZOMIERSKI D. — Bleomycin lung injury in children. Am. J. Radiatr. Hematol. Oncol., 1985, 7, 71—78.

11.

Asistența psihologică acordată bolnavului canceros

I. CHIRICUȚĂ

Asistența psihologică nu
are valoare atîta timp cît
bolnavul canceros are dureri.
Durerea trebuie combătută cu fermitate.

11.1. Adevărul spus bolnavului — 589
11.2. Cum se comportă bolnavul canceros atunci cînd își cunoaște diagnosticul? — 590
11.3. Studiul modificărilor psihiatrice la bolnavele cu neoplasme mamare — 593.

Am lăsat tratamentul psihologic intenționat ca ultim capitol al seriei de metode terapeutice acordate acestor bolnavi, nu pentru motivul că ar fi cel mai puțin important; *sîntem ferm convinși că tratamentul psihologic are practic aproape aceeași valoare cu celelalte tratamente expuse anterior*.

Relația medic-pacient în boala canceroasă ia forme cu totul speciale, în comparație cu alte boli.

Mulți bolnavi canceroși, datorită concepției medievale care planează încă asupra acestei boli, o consideră incurabilă (chiar în formele ei vindecabile), o „anatemă", un „blestem" asupra existenței.

În plus, boala și tratamentele ei sînt de lungă durată, necesitînd colaborarea dintre mai mulți specialiști (chirurg, radiolog, chimioterapeut, neurochirurg pentru combaterea unor dureri etc.), încît bolnavul se simte dezorientat văzîndu-se „pasat“ de la un specialist la altul. Acest fapt determină o ruptură afectivă între medicul specialist și bolnav, fapt care duce la acea disperare și neîncredere în posibilitățile de vindecare ale bolnavului. Dispensarizarea de lung termen, absolut obligatorie la bolnavii canceroși (chiar la cei vindecați), contribuie la acest „stres cronic psihologic“ la care sînt supuși acești bolnavi.

Toate acestea creează medicului oncolog care-și asumă responsabilitatea conducerii bolnavului în acest lung labirint presărat adesea cu reale perioade de suferință, ce alternează cu perioade de puternic optimism, obligații de tip special în ceea ce privește asistența psihologică a acestor bolnavi.

Degeaba vindecăm cancerul dacă lăsăm să supraviețuiască niște indivizi asociali, cu personalitatea inhibată, cu tare psihologice și sindroame grave psihiatrice (schizoizi, maniaci depresivi, timorați, fără entuziasmul creator și plăcerea vieții).

Unii susțin că ar exista structuri psihologice favorabile apariției cancerului. Alții (Chardot, 1980) nu consideră valabilă această ipoteză psiho-somatică.

Astăzi, cînd în geneza bolii canceroase sînt individualizați factorii genetici, hormonali, biochimici (felul alimentației, nitrozamine, aflatoxine), virotici (virusul Herpes II), ipoteza că neoplazia ar fi consecința unei structuri psihologice particulare, care nu poate fi constatată la toți canceroșii nu este susținută de toți autorii.

Se poate admite însă că unele traumatisme psihice favorizează apariția puseului evolutiv al unor forme ale bolii canceroase (cancerul de sîn, melanomul malign, limfoamele maligne etc.). Numeroase observații și cercetări atestă teza.

„Temperamentul melancolic“ este subliniat de toți marii medici din antichitate: Hipocrate, Galien și ulterior Avicena.

Ambroise Paré (1582) insistă că traumatismele psihologice ar avea un rol în geneza cancerelor.

Laënnec (1800), Pirogov (1860) și E. Forgue (1931) consideră melancolia, teama și neliniștea ca factori cu rol etiologic în cancer.

Vertesy (1938) remarcă tendința la izolare a canceroșilor, Stager semnalează „monotonia interioară“ a canceroșilor și rara tendință la sinucidere a acestora.

Booth (1962—1965) relevă faptul că la subiecții canceroși există o inabilitate de a face ajustări sau de a găsi soluții de compromis în problemele de viață interioară, ca și „existența unei mentalități individualiste“. Lucrări deosebit de importante în acest domeniu au fost efectuate de V. Săhleanu.

În lucrarea sa „Elemente de psihologie medicală“ (1983) A. Athanasiu analizează competent și amplu pe toți acești autori care au fost citați, subliniind concluzia: „acest facies de personalitate și de destin nu este nici expresia obligatorie a cancerului, nici nu „duce“ obligatoriu

la cancer; nu pot fi stabilite relații nici cu localizarea tumorii, nici cu gravitatea bolii".

Același autor citează observațiile a numeroși cercetători în ceea ce privește modul reactivității psihologice în diferite localizări ale cancerului. De exemplu, W. A. Greene constată la leucemici „pierderea resurselor psihice, ducînd la rușine și la lipsa speranței". În cancerul colului uterin se constată „frustrația pentru care nu se întrevede soluție și pentru care te simți vinovat" (A. Schmale și H. Iker). În cancerul pulmonar „inabilitatea de a manipula conflictele emoționale, ca și dificultățile de „descărcare" emoțională joacă un rol plauzibil" (Kissen). De aici și interesantele studii psihologice asupra fumătorilor.

Pentru a scurta acest capitol în redactarea noastră, sfătuim cititorul să studieze valoroasa lucrare a lui Athanasiu, care menționează și comentează pe larg aceste studii. Se vor cunoaște concluziile a numeroși autori ce s-au ocupat de „profilul psihologic" al canceroșilor. Sînt analizate: rolul stresului psiho-social, văduviei și al pierderii celor dragi, rolul diferențelor de educație, răsunetul tuturor acestor factori asupra modului de viață, habitus, alimentație, starea igienei psihice și fizice, sexualitatea, importanța modului de „prelucrare" a evenimentelor trăite etc.

Obiectivul nostru nu este de a adînci aceste probleme foarte interesante, ci de a fixa cîteva jaloane utile medicului oncolog pentru a susține și redresa psihicul zdruncinat al bolnavilor de cancer.

Sînt puține studii care adîncesc tulburările psihiatrice induse de cancer (în schimb tulburările neurologice apărute în cadrul paraneoplaziilor sînt mult mai bine studiate). Un studiu efectuat de Levine (1978) pe 100 de bolnavi de cancer (diferite localizări) a constatat că 56% aveau o stare depresivă serioasă și 40% un sindrom neurologic cerebral (organic). Mulți bolnavi aveau tulburări metabolice ce s-au dovedit tratabile.

Greu de înțeles sînt concluziile lui Fras și col. (1967), care arată că în cancerul de pancreas, primul simptom poate fi starea depresivă accentuată (fenomen constatat la 76% din cazuri).

Wochnik (1976) studiind 52 de laringectomizați pentru cancer, a constatat o stare depresivă accentuată și la 4 ani după operație, fapt care modifică substanțial relațiile familiale și sociale ale bolnavilor, în realitate vindecați de cancer.

La bolnavii cu amputația rectului, depresiunea nu este dată numai de existența anusului iliac; tulburările sexuale (lipsa ejaculării cînd au fost extirpate veziculele seminale sau lipsa erecției prin lezarea nervilor erectori ce iau parte la formarea plexului hipogastric inferior) sînt cauza principală a decăderii psihologice pentru subiecții tineri.

După mastectomii (pentru cancer sau chiar și pentru tumori benigne) sentimentul de inferioritate fizică și morală a bolnavelor poate dura 2—3 ani. Cercetările lui Morris (1979) și Meguire (1978) pe loturi separate ajung la concluzia că 2/3—3/4 din femei reușesc după 2 ani să-și corecteze acest sentiment de inferioritate fizică, adaptîndu-se la o viață sexuală normală. Experiența personală ne-a arătat că în afară de tipul psihologic al bolnavei un rol important în aceste tulburări postopera-

torii îl au: vîrsta, educația, mediul social în care activează bolnava și mai ales calitatea mediului familial.

De asemenea, un rol important îl joacă țara de origine a bolnavei (într-un fel reacționează femeile în Franța, în alt fel femeile din Germania sau Anglia etc.).

De la început atragem atenția asupra unei vechi observații personale că medicii care tratează cancerul numai cu metodele clasice terapeutice (chirurgie, radioterapie, chimioterapie, endocrinoterapie, imunoterapie etc.) vor obține rezultate mult inferioare în comparație cu cele obținute atunci cînd un obiectiv principal al medicului curant este și menajarea sau „refacerea“ psihicului traumatizat al acestor bolnavi.

Prin personalitatea sa, medicul trebuie să inspire încredere puternică bolnavilor săi, să nu-i mintă, să le arate seriozitatea cazului, totodată și posibilitățile mari de care dispune oncologia modernă în combaterea bolii și a complicațiilor ei. Bolnavul trebuie să fie convins că tratamentul pe care îl urmează este și cel mai eficace pentru situația lui.

Medicul trebuie să fie și să rămînă „duhovnicul“ și sprijinul cel mai puternic pe care bolnavul îl admite de bună voie să-l conducă pe acest lung drum al eliberării de boală și de suferințele ei.

11.1. Adevărul spus bolnavului

Unii medici adoptă atitudinea greșită de a minți bolnavul, fapt care va duce la pierderea încrederii în calitățile profesionale ale medicului. Se consideră că „adevărul otrăvește“ viața bolnavului.

Maniera cum trebuie făcut bolnavul să-și cunoască boala rămîne un subiect foarte dificil și controversat al medicinii.

Aș îndemna cititorul să consulte studiul publicat de Profesorul M. Voiculescu în Viața Medicală (decembrie 1982), privitor la această problemă.

Medicul trebuie să procedeze cu mult tact, avînd în vedere că bolnavul suportă greu adevărul spus direct despre persoana sa. O informare directă și bruscă despre diagnosticul de cancer și posibilele complicații (recidive, metastaze) poate crea un dezastru psihologic. Nu sîntem pentru recurgerea la „minciuna pioasă“ (pium mendacium), ci la informarea corectă, oferită pacientului „gradat și adaptat cu psihicul său“ (M. Voiculescu). Codul deontologic medical francez (art. 34) precizează:

> „Un prognostic grav poate fi ascuns în mod legitim bolnavului. Un prognostic fatal nu poate fi relevat decît cu cea mai mare circumspecție, dar el trebuie comunicat familiei, cu excepția cazurilor cînd bolnavul a interzis în prealabil să se facă această comunicare, sau a desemnat o terță persoană în acest scop. În Anglia și SUA există trasată linia de a comunica adevărul „integral“ bolnavilor; se vorbește din ce în ce mai des de „dreptul bolnavului la adevăr“.

Într-o anchetă menționată de Novack D. și col. (1979) din 264 de medici interogați, 97% au răspuns că preferă ca în final să comunice

bolnavilor de cancer diagnosticul. În aceste țări unele procese juridice au fost intentate medicilor care au indus în eroare pacientul, lipsindu-l pe acesta de posibilitățile de a lua din timp măsurile de rigoare (securitatea familiei, proprietăți, acțiuni în întreprinderi etc.).

Vechiul aforism hipocratic de a „liniști sau cel puțin a nu vătăma" („primum non nocere") trebuie să ne ghideze asupra modului de a prezenta situația bolnavului.

Galen pleda pentru a „lăsa bolnavilor speranța în vindecare", idee care stă de secole la baza deontologiei medicale („toată profesiunea medicului se bazează pe speranță").

În orice caz toate anchetele făcute subliniază nocivitatea *comunicării brutale* a diagnosticului de cancer; numai un medic lipsit de simțul cunoașterii psihologiei bolnavului poate face această greșeală teribilă. Atunci cum trebuie să procedăm?

Un clinician cu mare experiență ca J. Parkinson (1951) dă următorul sfat: „Trebuie să spunem atît adevăr unui bolnav, *cît îi face bine.*

Adevărul poate fi un lucru teribil și trebuie să căutăm a tempera și a doza, dar niciodată a falsifica adevărul spus celor pe care-i îngrijim".

S-au făcut diferite anchete clinice asupra reacției bolnavilor la comunicarea adevărului (Delming L. și Flugel H., 1975). Aproximativ 62% din bolnavi suportă adevărul; aproximativ 35% doresc să fie informați parțial; alții nu suportă adevărul (8%). Din fericire numărul acestora din urmă este cel mai redus, dar problema informării lor asupra bolii este foarte dificilă. În sfîrșit, există și categoria celor care nu doresc să știe adevărul și consimt tacit la falsificarea sau acoperirea lui. Desigur că cifrele statistice variază de la o societate la alta.

Încheiem citînd pe profesorul M. Voiculescu:

„Deci, în concluzie: *fiecăruia adevărul său (ca în piesa lui Pirandello).* Este vorba nu numai de cantitate, de doza de adevăr, dar și de modul cum se spune acest adevăr. În el rezidă arta medicului, arta conversației sale cu bolnavul care include multă omenie, delicatețe, înțelepciune, experiență și, mai ales, cunoașterea psihologiei bolnavilor. Medicul trebuie să vorbească, deoarece în medicină tăcerea nu este totdeauna de aur. De aceea, adevărații clinicieni știu cît și cum să vorbească, inclusiv să dezvăluie adevărul în fața bolnavului".

11.2.
Cum se comportă bolnavul canceros, atunci cînd își cunoaște diagnosticul?

O statistică a Institutului Gustave-Roussy (citată de Chardot C. și Demaille A., 1980) arată că numai 10% din bolnavi sînt total ignoranți asupra acestei boli; 50% își cunosc boala, dar preferă să nu vorbească despre ea, și 40% refuză să privească situația reală.

În general bolnavii exclud cuvîntul cancer din limbajul lor (Chardot C., 1980), ceea ce face de fapt și medicul curant, exprimîndu-se astfel: „această boală" sau „situația mea". Acest „nou limbaj" exprimă de

fapt unul din mecanismele psihologice de autoapărare a psihicului stresat al acestor bolnavi*.

Foarte rar bolnavii își recapătă structura psihologică anterioară bolii; ei rămîn niște „anxioși permanenți" (Chardot și Demaille, 1980).

S-au studiat prin teste psihologice fazele prin care trece un bolnav canceros, faze pe care medicul este bine să le cunoască.

Faza I este de „haos psihologic" de „prăbușire psihologică". Apar idei de sinucidere (pe care bolnavii nu le execută), sînt refuzate tratamentele mutilante (amputarea sînului, extirparea uterului sau rectului etc.), bolnavului îi este frică de consecințele radioterapiei sau chimioterapiei; tratamentele hormonale sînt refuzate de teamă că i se schimbă feminitatea, sau invocă alte motive.

În această fază, medicului curant i se cere un tact și o asistență psihologică deosebită: formularea diagnosticului nu trebuie făcută direct, ci trebuie să deschidă porți și pentru eventualități optimiste (de exemplu, într-un cancer de sîn, preoperator se va menționa și alternativa existenței unei stări precanceroase sau unei mastoze forma nodulară), ooforectomia la o femeie tînără nu trebuie privită ca o catastrofă, arătîndu-se posibilitățile actuale ale echilibrării endocrine; histerectomia totală nu trebuie să creeze ideea unei excluderi a vieții sexuale normale etc. Chiar eventualitatea unui anus iliac (practicat în amputația rectului) poate fi prezentată relativ optimist (anus temporar, perfecționarea protezelor, posibilitatea reeducării defecației la ore fixe, continența anusului abdominal oferită de chinga musculară abdominală etc.).

În această fază, medicul va determina familia (soț, copii, părinți) pacientei să colaboreze strîns cu ea pentru a se trece acest impas**. Se va sublinia bolnavului posibilitatea vindecării, datorii sociale pe care le are față de familie și societate etc.

Ca medicație în această fază primă vor fi folosite anxioliticele!

Am observat că un efect bun îl are prezentarea în fața bolnavei a unor cazuri tratate pentru aceeași localizare cu ani înainte și vindecate. Între bolnavii vindecați și cei în curs de tratament se leagă uneori prietenii strînse.

În nici un caz medicul nu va comunica brutal pacientului diagnosticul de *cancer*.

În schimb, rudelor apropiate (în special părinților) li se va prezenta situația corect (diagnosticul, natura tratamentelor, prognosticul, importanța dispensarizării etc.), aceasta pentru ca medicul să poată menține un control permanent al bolnavei (sau bolnavului); situația nu trebuie prezentată ca un „blestem" căzut asupra familiei, ci relevîndu-se și părțile optimiste (șansele de vindecare, faptul că s-a pus diagnosticul în faza utilă etc.).

În cazul unui „cuplu", de foarte mare importanță este ca medicul să studieze legătura afectivă care există între soț și soție.

---

* Astăzi, cînd boala canceroasă este atît de frecventă (aproape 20% din locuitorii țărilor europene sucombă prin cancer), pregătirea psihologică a maselor prin educație sanitară a populației capătă o însemnătate deosebită.

** Problemele speciale de asistență sînt create mamelor care îngrijesc copii canceroși. Nu putem elucida, în cele cîteva pagini, complexitatea acestei situații.

La toate aceste recomandări trebuie să se țină seama de gradul de evoluție spirituală a cuplului (soț — soție), respectiv a culturii acestuia; se va studia psihologia partenerului, vîrsta bolnavului (factor important), stadiul evolutiv al bolii (tratamentele curabile sau tratamente paliative).

În orice caz, medicul nu va începe tratamentele (în special cele mutilante operatorii) înainte de o „pregătire psihologică" a bolnavului. El trebuie să creeze bolnavului încrederea că boala va fi învinsă. Se va atrage atenția bolnavului că are de a face cu o boală a secolului* și că unul din 5—6 oameni din țările europene au suferit, suferă sau vor suferi de un cancer (cu diverse localizări).

În faza a II-a imediat postterapeutică, asistăm treptat la reconstruirea unei noi psihologii a bolnavilor. Noua configurație depinde de tipul psihologic predominant al bolnavului.

Unii se izolează, se interiorizează și nu-și găsesc un rost în viață. Sinuciderea este rar întîlnită la canceroși (cu toate că unii amenință familia). Alții își intensifică preocupările familiale, profesionale sau sociale găsindu-și o „nouă vocație și utilitate" socială cu efect binefăcător.

Mulți studiază și aplică diferite recomandări alimentare sau igienice ce de-a lungul vremurilor au intrat în tradiția populară medicală (ceaiuri de diferite plante, vegetarianism etc.).

Medicul curant în nici un caz nu trebuie să-și abandoneze bolnavul.

Va avea periodic convorbiri reconfortante, optimiste cu bolnavii săi și va trebui obligator să le asculte mărturisirile cu răbdare și bunăvoință („medicul trebuie să știe să asculte și să posede arta conversației").

Pe măsura trecerii timpului foarte mulți bolnavi își recapătă încrederea în redobîndirea sănătății, mai ales dacă li se cultivă ideea că boala a fost tratată într-o fază perfect vindecabilă și că s-au folosit cele mai moderne procedee terapeutice.

De mare utilitate am observat că este tratamentul recomandat de noi din 1968 cu polidin** (2 fiole injectate o dată pe săptămînă timp de 3—4 ani postoperator) care pe lîngă efectul stimulator al imunității, cu rezultate bune dovedite experimental și clinic în profilaxia recidivelor și metastazelor, are și un efect psihologic pozitiv, bolnavul avînd certitudinea că face un tratament continuu care îi apără sănătatea, și că nu este abandonat de medicul terapeut.

---

* Antichitatea a avut ca stigmat lepra; evul mediu epidemiile de masă (ciuma, holera, variola — trupele unei cruciade au fost decimate de variolă etc.); epoca marilor descoperiri geografice a fost dominată ca patologie de sifilis; secolul al XIX-lea (mașinismul cu industrializarea în condiții de neigienă a atelierelor) a fost dominat de tuberculoză; secolul XX este dominat de patologia cardio-vasculară (efect al stresului), boli cronice degenerative (supraalimentația, sedentarism) și de cancer (poluare excesivă, fumatul excesiv, alimentație nerațională, predominanța bolilor virotice, excesul de mutații genetice prin radiații și alți factori chimici etc.).

** Polidin, vaccin preparat de Institutul Cantacuzino, care are rolul de a stimula imunitatea nespecifică globală a organismului.

Am propus pentru prima oară utilizarea acestui preparat în îngrijirile de lungă durată ale cancerelor, cu rezultate foarte bune asupra bolii și cu efecte excepționale psihologice.

În reintegrarea bolnavului în viața de familie și în societate, familia și prietenii familiei au un rol important; medicul va trebui să folosească și acest resort pentru reechilibrarea psihologică a bolnavilor.

Medicul nu trebuie să mintă sau să inducă în eroare bolnavul. Se pot spune multe adevăruri cu tact și simț psihologic, folosind un limbaj alambicat și modelat pe personalitatea psihologică a bolnavului.

În orice caz bolnavul nu trebuie să aibă impresia că e mințit de medicul său, acesta fiind persoana pe care se bazează reconstrucția edificiului noii structuri psihologice.

În unele țări sînt organizate asociații ale foștilor canceroși, care au un efect binefăcător asupra echilibrării psihologice (de exemplu, în Franța, Societatea „Vivre comme avant").

Integrarea în muncă (nu o muncă extenuantă) a canceroșilor tratați este de mare importanță. Pensionarea prematură creează falsa imagine a inutilității sociale. Se va avea grijă să se corecteze defectele rezultate de pe urma mutilărilor prin folosirea protezelor mamare, protezelor de membre amputate, aparate bune de contenție în cazul anusului iliac definitiv, reeducarea vorbirii la cei cu laringectomie totală, chirurgia plastică de corectare etc. Toate aceste îngrijiri refac moralul bolnavilor. Este obligatoriu din partea medicului să nu neglijeze aspectele vieții sexuale a bolnavilor, extrem de importante la bolnavii tineri. Se va explica bolnavilor că extirparea unui ovar sau chiar a uterului nu va modifica libidoul și inhibiția plăcerii sexuale este o problemă pur psihologică. De asemenea, bolnava va fi „prelucrată" psihologic, pentru a înțelege că farmecul unei femei nu ține neapărat de prezența unui sîn, mai ales cînd este trecută de vîrsta de 40 de ani. O proteză bună de cauciuc plastic, mascată de un sutien convenabil, poate întrece ca valoare practică, un sîn natural obosit.

Dacă prin trecerea anilor bolnavii nu fac metastaze (contra cărora astăzi se poate acționa profilactic chiar, prin chimioterapie adjuvantă și imunoterapie), cei mai mulți din ei se reechilibrează psihologic.

Dificultatea pentru medic începe atunci cînd apar recidivele sau metastazele.

11.3.
Studiul modificărilor psihiatrice la bolnavele cu neoplasme mamare

Cele mai temeinice studii psihologice s-au făcut la aceste bolnave, deoarece sînul este considerat ca fiind o chintesență a feminității (sanctuar al feminității). Un studiu recent (Silberfarb R.M., 1984) insistă asupra perturbărilor somatice și psihiatrice cu largi implicații psiho-sociale constatate la aceste bolnave.

Ca probleme psihiatrice impresionează *depresiunea* și unele forme de *delir*.

Indiscutabil că suferința emoțională este mai mare decît cea fizică la aceste bolnave, și numai „ideea" că bolnava suferă de „cancer" determină un adevărat cutremur emoțional.

Bolnava se simte dependentă de orice posibilitate de a-și influența singură evoluția bolii. Acest fapt „împinge" pacientele să-și caute singure metode de protecție, fapt care explică abundența de tratamente paramedicale empirice, a căror valoare nu este verificată științific (regim de crudități, ingerarea unor soluții de albastru de metilen etc.). Dacă aceste „tratamente empirice" se dovedesc că sînt anodine, efectul psihologic este pozitiv asupra bolnavelor. Tragedia este că există mulți șarlatani care le speculează, recomandîndu-le tratamente cu medicamente indiferente față de boală, dar foarte rentabile pentru ei. În unele cazuri aceste formule medicamentoase pot fi nocive, și datoria medicului care supraveghează bolnava este să interzică aceste tratamente paramedicale.

Un alt element care întreține depresiunea este starea de incertitudine în ceea ce privește vindecarea definitivă, ca și natura debilitantă a tuturor tratamentelor specifice aplicate (radioterapia, chimioterapia în serii repetate).

Medicul curant poate să atenueze toate aceste stări depresive prin lămurirea științifică a tuturor fenomenelor negative constatate. De mare valoare psihologică s-au dovedit a fi răbdarea și calmul medicului de a asculta toate aceste „mărturisiri" ale bolnavelor și a face o adevărată „prelucrare și reeducare" a pacientelor.

Paralel se va duce o muncă de lămurire similară și cu soțul bolnavei. Problemelor sexuale (scăderea libidoului, pierderea încrederii în calitățile feminine ale pacientelor, frica de a avea raporturi sexuale normale etc.) li se vor acorda o atenție deosebită și medicul are obligația de a reeduca bolnava și pe ceilalți membri ai familiei. Orice „timiditate" a medicului în analizarea aprofundată a acestor probleme este nejustificată.

Apelarea la o medicație psihotropă antidepresivă ajutătoare este adesea încununată de succese terapeutice. Statistica arată că în 48% din cazuri această asistență psihologică activă dă rezultate bune.

Trebuie combătute insomnia, sentimentul de inutilitate în familie, tendința de izolare, sentimentele de „autoînvinovățire" pentru apariția bolii, ideile fugare de sinucidere, iritabilitatea.

Elementele de „delir" pot fi atenuate și mascate: tulburări de memorie și gîndire, reducerea clarității în ceea ce privește perceperea mediului, orientarea în spațiu și timp tulburate etc.

S-a constatat că elementele psihiatrice componente ale delirului sînt cel mai frecvent ignorate sau chiar necunoscute de medicul curant.

Uneori aceste fenomene pot fi determinate de cauze obiective: metastaze oculte, paraneoplazii, edemul dureros al brațului etc. Dacă este nevoie se va face apel și la ajutorul unui psihiatru.

Încheiem aici problema studierii modificărilor psihiatrice la bolnavele cu neoplasme mamare, atrăgînd atenția medicului curant asupra grijii pe care trebuie să o aibă în privința soluționării acestora.

Etapa a III-a de evoluție psihologică, marcată printr-o recădere în „marasm psihologic" aparține perioadei în care apar recidivele sau me-

tastazele. Medicul va continua să insufle optimism bolnavilor, deoarece multe recidive sau metastaze pot fi vindecate chiar prin tratamente complementare (exereza metastazelor unice sau recidivelor, radioterapia și chimioterapia) sînt în multe situaţii eficiente.

Etapa a IV-a în evoluția psihologică ține de incurabilitatea bolii și mai ales de durerile provocate de boală.

Durerea este cel mai puternic dezagregant al personalităţii umane. Dupuytren (1820) a afirmat cu mai mult de 100 de ani în urmă: „Durerea omoară, ca și hemoragia".

În această fază medicul va face totul pentru combaterea durerii (infiltrații cu alcool ale trunchiurilor nervoase, intervenții neuro-chirurgicale, folosirea în final a morfinei și derivatelor acesteia.

În volumul XI al „Enciclopediei Oncologice" editat de Institutul Oncologic Cluj-Napoca (volum scris de prof. C. Arseni) care tratează despre „Durerea în cancer", ca și în capitolul „Tratamentul durerii" din prezentul volum, sînt menționate metodele complexe pentru combaterea acestui fenomen distructiv al personalității umane, întîrziind cît mai mult toxicomania morfinică.

În această fază medicii curanți oferă un sprijin prea mic moral-psihologic bolnavilor aflați în derivă, dacă nu combat energic în prealabil durerea.

De multe ori un sfîrșit prematur al bolnavului curmă suferința inutilă, care creează o viață de calvar și familiei și bolnavului. Decesul poate surveni prin multiple mecanisme (vezi capitolul Tanatogeneza în cancer din vol. I.: hemoragii mari și repetate, infecții, ocluzii intestinale, sufocări prin obstruarea bronhiilor, embolii neoplazice, anurii prin compresiunea ureterelor, cașexii canceroase etc.

Datoria medicului este să nu abandoneze bolnavul nici în aceste situații grele și să-l însoțească cu devotament chiar pînă la exitus. Există modalități de a muri, în care demnitatea umană poate și trebuie să fie păstrată.

*

* *

Cititorul acestui capitol ar putea rămîne deziluzionat că nu oferim „scheme concrete" de tratament psihologic.

Este imposibil să se încerce încarcerarea complexității reacțiilor psihologice în fața acestei boli la numai cîteva tipuri, cînd de fapt fiecare bolnav rămîne o șaradă psihologică ce trebuie descifrată și înțeleasă de medic.

În acest capitol am dorit să reliefăm următoarele fapte:

1. *Tratamentul psihologic* este la fel de important ca și celelalte tratamente de specialitate (chirurgie, radioterapie etc.) și nu poate lipsi din tratamentul complex al cancerului.

2. El nu poate fi redus la cîteva scheme, deoarece psihicul fiecărui bolnav oferă „surprizele unui imens ocean", medicul trebuind să caute cea mai bună formulă aplicabilă fiecărui bolnav în parte.

3. Durerea este cel mai mare „inamic" al asistenței psihologice. De aceea va fi combătută cu vigoare.

12.

Tratamentul tumorilor canceroase prin hipertermie

I. MUSTEA

12.1. **Istoric** — 597
12.2. **Sensibilitatea diferențiată a țesuturilor normale și canceroase față de hipertermie** — 598
12.3. **Factori implicați în producerea efectelor biologice ale hipertermiei** — 599
12.4. **Modificări histopatologice induse prin hipertermie** — 601
12.5. **Modificări biochimice induse prin hipertermie** — 602
12.6. **Alterarea unor parametri fiziologici prin expunere la hipertermie** — 603
12.7. **Mecanisme posibile care participă la distrugerea selectivă a celulelor canceroase prin hipertermie** — 604
12.8. **Termotoleranța** — 606
12.9. **Considerații privind aparatura și modalitățile de aplicare a hipertermiei în tratamentul cancerului** — 607
12.10. **Dozimetria termală** — 614
12.11. **Asocierea hipertermiei cu alte mijloace de tratament** — 614
12.12. **Rezultate ale aplicării hipertermiei în tratamentul neoplaziilor umane** — 618.
12.13. **Probleme de perspectivă privind aplicarea și extinderea hipertermiei în clinica oncologică** — 623

12.1. Istoric

Hipertermia ca modalitate de tratament al cancerului a fost aplicată încă din antichitate. Astfel, Hipocrat și discipolii săi au cunoscut efectul favorabil al febrei și al hipertermiei artificiale, obținută în băi de

Scanned with OKEN Scanner

nisip, pentru inducerea remisiunii unor tumori. Numeroase fapte de observație favorabile efectului curativ al hipertermiei au fost înregistrate de-a lungul timpului, primele lucrări publicate apărînd în a doua jumătate a secolului trecut (Bush, 1866; Frehleisen, 1883; Burns, 1887 — citați de Wallach, 1977). Cu toate acestea, studiile sistematice în acest domeniu au început abia după 1960, iar în 1975 a avut loc la Washington primul simpozion internațional de hipertermie. În prezent, un număr impresionant de institute de cercetări în lumea întreagă se află angajate în investigații privind posibilitățile aplicării hipertermiei în tratamentul cancerului. Unele centre oncologice dispun deja de suficient de numeroase cazuri și de o statistică a supraviețuirilor la 5 și 10 ani semnificativ îmbunătățită pentru unele localizări după introducerea hipertermiei. Anual au loc mitinguri și simpozioane consacrate problemelor și rezultatelor obținute prin aplicarea hipertermiei în tratamentul tumorilor canceroase.

S-a constituit Societatea europeană pentru hipertermie (NAHG), iar începînd din anul 1985 apare revista International Journal of Hyperthermia.

12.2. Sensibilitatea diferențiată a țesuturilor normale și canceroase față de hipertermie

Interesul reînnoit în ultimul timp pentru hipertermie se justifică prin rezultatele unor cercetări efectuate *in vivo* și *in vitro*, care au dus la concluzia că celulele canceroase menținute în domeniul unor temperaturi supranormale (41—43°C) sînt distruse în mod selectiv, în raport cu țesuturile normale (Bender și Schramm, 1966; Cavaliere și col., 1967).

Studiul efectelor hipertermiei cu ajutorul unor tehnici de lucru aplicate curent în radiobiologie a permis estimarea cantitativă a relației timp de expunere — supraviețuire; a permis de asemenea exprimarea rezultatelor sub forma unor curbe doză-efect, similare cu cele folosite în cercetările asupra efectelor biologice ale radiațiilor ionizante.

Studiind efectele temperaturilor cuprinse între 42,5° și 43°, pe o perioadă de 8 ore, asupra culturilor de celule umane normale preparate din țesuturi adulte și embrionare, în comparație cu celule umane neoplazice obținute prin biopsiile unor tumori maligne, Giovanella și col. (1976) au demonstrat că celulele unui carcinom de colon uman sînt semnificativ mai termosensibile decît celulele epiteliale normale ale intestinului fetal; aceleași raporturi există între celulele de fibrosarcom și fibroblaștii normali, respectiv între celulele neuroepiteliale maligne și celulele neuroepiteliale dintr-un creier fetal.

Efectul distructiv selectiv al hipertermiei față de celulele canceroase a fost constatat și în cercetările comparate de ultrastructură (Overgaard, 1976).

Există păreri bazate pe fapte experimentale potrivit cărora diferența de răspuns dintre celulele canceroase și cele normale devine îndoielnică la temperaturi de peste 43°C (Love și col., 1970; Overgaard,

1977). Domeniul de temperaturi în care efectul distructiv selectiv al hipertermiei față de celulele canceroase este cel mai bine exprimat în raport cu celulele normale, pare să fie situat între 41° și 43° (Overgaard, 1977).

Pentru unele tumori solide au fost de asemenea semnalate efectele distructive selective ale hipertermiei. Crile (1963) a observat că pentru a distruge o tumoare (sarcom S-180) cu un diametru de 7 mm, situată în laba piciorului de șoarece SWR, a fost necesară încălzirea locală timp de 50 de minute la temperatura de 43°C, în timp ce în aceleași condiții distrugerea țesutului muscular, cu pierderea piciorului, a avut loc abia după 500 de minute.

12.3. Factori implicați în producerea efectelor biologice ale hipertermiei

Supraviețuirea celulelor expuse *in vitro* la hipertermie este dependentă de temperatura aplicată și de durata de expunere (Giovanella și col., 1976; Palzer și Heidelberger, 1973). O descreștere exponențială a supraviețuirii în funcție de timpul de expunere a fost observată la temperaturi de peste 41°C, pentru celulele HeLa (Leith și col., 1977), CHO și L-1210 (Giovanella și col., 1970) și pentru celulele normale și cele malignizate ale ficatului (Harasiadis și col., 1975). Profilurile curbelor de supraviețuire sînt dependente de tipul celular. Astfel, celulele de sarcom mamar EMT6 de șoarece se înscriu pe o curbă cu „shoulder" (presupunînd un proces de refacere), în timp ce răspunsul celulelor HeLa se înscrie pe o linie dreaptă (Leith și col., 1977), demonstrînd lipsa proceselor de refacere celulară.

Hipoxia potențează efectul termic atît *in vitro*, cît și *in vivo* (Hall și col., 1975). Încălzirea locală la 41,5°C, a unui carcinom mamar de șoarece, adus în condiții de hipoxie prin legare, a avut aceeași eficiență terapeutică ca și încălzirea la 43,5°C în condiții normale. Nu este lipsită de importanță practică menționarea faptului că asocierea hipoxie-hipertermie duce la rezultate diametral opuse celor care se obțin prin aplicarea simultană sau succesivă a hipoxiei și a radiațiilor ionizante (efect protector). Sensibilitatea crescută la hipertermie în condiții hipoxice a fost explicată în parte prin scăderea pH mediului, care are loc ca rezultat al comutării metabolismului celular pe calea preponderent glicolitică. Influența pH poate fi suprimată dacă înainte de încălzire pH se ridică la 7,,3. Cu toate acestea chiar în cazul cînd pH mediului a fost controlat riguros, lipsa prelungită a oxigenului a crescut de 5 ori eficiența hipertermiei privind distrugerea celulelor (Gerweck și col., 1979).

Există suficiente date care atestă că mărimea leziunilor induse prin căldură este semnificativ dependentă de condițiile de nutriție, precum și de pH. În general s-a observat că termosensibilitatea crește pe măsură ce mediul se acidifică. După încălzire la 44°C timp de 30 minute celulele HeLa sînt distruse în proporție de 50% la pH de 7,4, respectiv 90% la pH 6,7, iar pe de altă parte celulele care supraviețuiesc după hipertermie la pH 6,7 devin mult mai sensibile la iradiere decît celulele supraviețuitoare la pH 7,4. Experiențele efectuate de Haveman (1979) *in*

vitro, pe culturi de celule maligne (carcinom mamar M-8013-S de la șoarece) au arătat că în intervalul de pH 7,75—8,0 supraviețuirea celulelor după hipertermie a fost optimă. Pe de altă parte, s-a apreciat că tratamentul hipertermic induce o dereglare progresivă a mecanismelor de control ale pH. După un tratament de 2 ore la 43°C celulele nu mai sînt capabile să-și mențină pH citoplasmatic optim. Urano și col. (1980), urmărind supraviețuirea celulelor sarcomatoase FSa II *in vitro* și *in vivo* după tratamente termice la diferite valori de pH cuprinse între 6,7—7,4, ajung la concluzia că descreșterea pH extracelular, respectiv a pH tisular, potențează semnificativ sensibilitatea termală a celulelor tumorale. Încercări de aplicare a posibilităților de potențare a răspunsului termic prin modificarea pH tumorilor au fost întreprinse de Ardenne. Autorul a pornit de la unele observații mai vechi, potrivit cărora în majoritatea tumorilor cantitatea de acid lactic crește după administrarea de glucoză, pH țesuturilor tumorale scăzînd pînă la 6,0—6,4 (Greenstein, 1954). Această strategie terapeutică este aplicată de Ardenne în cadrul metodei de tratament numită „multi step cancer therapy" (Ardenne, 1978). Se pare că efectul acidității mediului asupra răspunsului la încălzire este dependent și de faza de creștere. Folosind linia de celule tumorale ascitice PNJ, Bichel și Overgaard (1977) au arătat că termosensibilitatea acestor celule este mai crescută în faza de platou decît în faza exponențială și în ambele faze este mai crescută la pH 6,4 decît la pH 7,2. Pe de altă parte, termosensibilitatea este dependentă și de faza ciclului celular. Astfel, s-a arătat că pentru celulele HeLa și CHO efectul termic distructiv maxim se obține atunci cînd celulele se găsesc în faza S a ciclului (Palzer și Heidelberger, 1973; Westra și Dewey 1971), cunoscută ca fiind faza cea mai radiorezistentă, cînd celulele aflate în fazele radiosensibile (M și G) sînt rezistente din punct de vedere hipertermic (fig. 12.1).

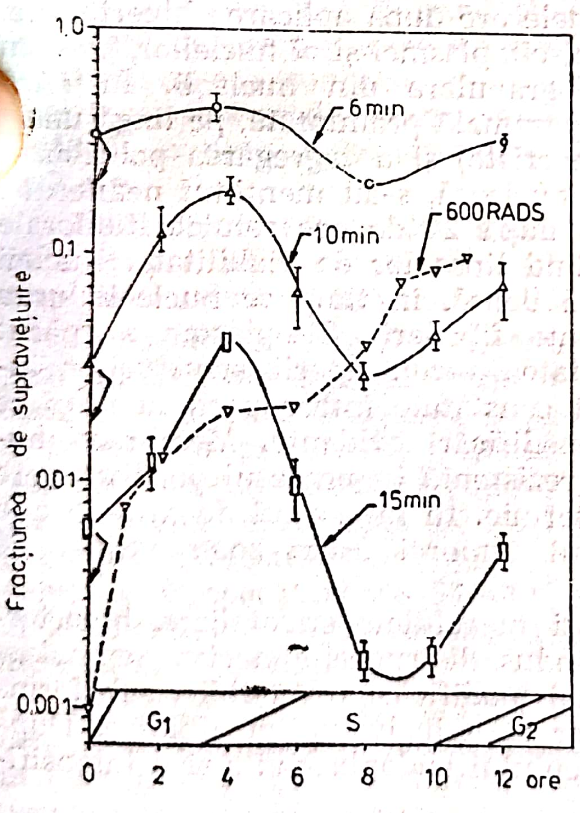


Fig. 12.1. — Supraviețuirea celulelor de tip CHO în diferite faze ale ciclului celular după expunere la hipertermie (45°C, 6—10—15 minute sau iradieate X (600 rad) (Bhuyan, 1979).

Răspunsul la hipertermie este influențat și de mărimea tumorilor. A fost semnalat faptul că tumorile mari sînt mai sensibile la căldură decît tumorile mici (Crile, 1963). Urano și col., 1980), acest comportament fiind explicat prin conținutul crescut de celule acide al tumorilor mari, fapt care alterează pH tisular și determină o creștere a sensibilității termale (Urano și col., 1980).

Unii agenți chimici au un efect sinergic cu cel al hipertermiei. Astfel s-a observat creșterea susceptibilității la căldură a unor linii celulare în

Inv. 113600

prezență de serotonină, colcemid (blocant al mitozelor celulare în metafază), AET (radioprotector) (Crile, 1963). Medicamentele a căror acțiune interferează cu metabolismul energetic, 2—3-dinitrofenolul, oligomicina și antimicina, la fel ca și compușii care alterează funcțiile membranei celulare, polimixina, glutaraldehida și clorura de tetrafenilarsoniu, au de asemenea un efect sinergic foarte pronunțat (Okumura, 1979).

Inhibitorii sintezei ARN, cordicepin sau 2-mercapto-1-(beta-4-piridetil)-benzimidazol, potențează efectul hipertermic (Palzer și Heidelberger, 1973). Dimpotrivă, inhibitorii sintezei ADN sau ai sintezei proteice, ca timidina, respectiv cicloheximidina, conferă o oarecare protecție celulelor HeLa față de acțiunea căldurii.

12.4. Modificări histopatologice induse prin hipertermie

Se poate afirma că, în general, prin aplicarea unui tratament hipertermic moderat (41—43°C) se produc în mod selectiv leziuni grave în celulele maligne, în timp ce în țesuturile normale se observă numai modificări morfologice minore, reversbile (Overgaard, 1976; Overgaard K. și Overgaard J., 1972; Sugaar și Le Veen, 1979).

Overgaard (1976) a urmărit dinamic modificările apărute într-o tumoare mamară la șoarece (carcinom HB), după o expunere locală la 42,5°C timp de 30 de minute. În primele ore după aplicarea hipertermiei au fost remarcate reducerea volumului citoplasmei și al nucleilor, precum și pierderea parțială a componentei granulare din nucleoli. În citoplasmă a fost observată o activitate lizozomală pronunțată, pe lîngă unele modificări în mitocondrii (rupturi de criste) și dezagregarea poliribozomilor. Membrana celulară, ca și cea nucleară, s-au menținut nealterate. Modificările patologice au progresat, după 24 de ore celulele tumorale au suferit alterări pronunțate, dovedind lipsa lor de viabilitate. Nucleii au devenit foarte mici cu cromatină densă, în timp ce nucleolii erau abia vizibili, avînd numai componenta fibrilară. Citoplasma a apărut complet dezorganizată, fără posibilitatea recunoașterii structurilor incluse. La membrana celulară au fost constatate întreruperi, în timp ce membrana nucleară era lipsită de modificări evidente. Membrana nucleară pare să fie structura cea mai rezistentă în procesul de distrugere a celulelor tumorale expuse la hipertermie. În intervalul de la 2—4 zile după aplicarea tratamentului, țesutul tumoral arăta zone extinse de necroză.

În celulele normale, fibroblaști și în celulele endoteliale, hipertermia în condițiile menționate nu a indus distrugerile nocive semnalate în celulele tumorale. Au apărut numai modificări reversibile, sub forma unei creșteri cantitative a lizozomilor și a incluziunilor lipidice. După cîteva zile s-a observat dilatarea reticulului endoplasmatic și o intensificare a sintezei colagenului.

În cancerele pulmonare umane, hipertermia indusă cu ajutorul curenților de înaltă frecvență (13,56 MHz) a indus leziuni care, sub aspect histopatologic, se asemănau cu cele descrise în procesul de respingere a grefelor de organ (Sugaar și Le Veen, 1979).

12.5. Modificări biochimice induse prin hipertermie

Westermark (1927) a fost primul cercetător care, cu aproape 6 decenii, în urmă, a observat modificări metabolice în tumorile de șobolani după expunere la hipertermie.

Datele experimentale acumulate pînă în prezent arată că în cadrul unei hipertermii moderate, de 41—43°C, modificările metabolice sînt mai intense în țesuturile maligne decît în cele normale. Astfel, Cavaliere și col. (1967) au găsit consumul de oxigen al celulelor de hepatom Novikoff și carcinom ascitic Ehrlich considerabil mai scăzut la 42°C decît la 38°C, în timp ce în ficatul normal și în regenerare diferențele privind respirația la cele două temperaturi au fost mult mai mici.

Consumul de oxigen al carcinomului VX-2, după o incubare de 4 ore la 42°C, a scăzut la 20% în raport cu consumul avut la 37°C (Dixon și Muckle, 1972).

Investigații mai detaliate au arătat că în intervalul cuprins între 30 și 40°C consumul de oxigen al sarcomului Yoshida crește cu temperatura, iar la 42°C scade sub nivelul consumului de la 30°C sau 38°C (Dixon și Ellis, 1976).

Folosind tehnica polarografică pentru măsurarea consumului de oxigen al celulelor V79, Durand (1978) a surprins un aspect de finețe cu implicații de ordin practic deosebit de importante și anume că, în prima jumătate de oră, consumul de oxigen crește cu temperatura pînă la 43°C, apoi începe să scadă pentru intervalul de temperaturi cuprinse între 41 și 43°C, în timp ce în intervalul de 37 și 39°C se menține ridicat timp de 3 ore.

Dacă hipertermia a fost aplicată o perioadă mai lungă de 90 de minute asupra unor celule tumorale (hepatom Novikoff), atunci inhibiția respirației a devenit ireversibilă (Cavaliere și col., 1967).

Cunoașterea exactă a dinamicii modificării consumului de oxigen prin hipertermie este necesară în cazurile cînd acest tratament se asociază cu iradierea. Oxigenul, după cum este unanim recunoscut, are cele mai bune proprietăți de radiosensibilizare, iar modificarea concentrației sale într-un țesut prin stimularea sau inhibiția consumului de oxigen al acelui țesut poate să determine o stare de protecție, respectiv de potențare a efectului radiațiilor ionizante. Pentru aceste motive, intervalul de temperaturi de 38—40°, recunoscut ca o zonă stimulatoare a metabolismului, trebuie evitat în cursul aplicării unui tratament asociat hipertermie + iradiere.

Prin urmărirea incorporării trasorilor marcați specifici pentru unii constituenți celulari (timidină-H^3, uridină-H^3 și a unor aminoacizi-C^{14}) în țesuturile expuse la hipertermie moderată, s-a observat o rapidă și pronunțată inhibare a sintezei ARN, în timp ce sinteza ADN și cea proteică au fost afectate mai tîrziu într-o măsură mai mică (Overgaard, 1977; Palzer și Heidelberger, 1973; Dixon și Suzangar, 1974). Inhibiția sintezei ARN se extinde la sinteza precursorului 45S și a transformării acestuia în formele stabile 28S și 18S. În țesuturile normale, scăderea

sintezei ARN a apărut tranzitorie și complet recuperabilă în decurs de 1—2 zile (Love și col., 1970).

Tratamentul hipertermic inhibă nu numai sinteza ADN, dar și încorporarea ADN nou-format în cromatina celulară. S-a arătat că ritmul acestei încorporări a scăzut la 50% după 6 ore de la expunerea celulelor HeLa la 45°C timp de 15 minute (Warters și Roti Roti, 1979).

În nucleii și cromozomii celulelor HeLa menținute la temperaturi de 40—48°C, conținutul de proteine a crescut în raport cu celulele de control. Astfel, după 30 de minute la 45°C creșterea relativă a conținutului de proteine al nucleilor a fost de 1,40. Se apreciază că hipertermia ar avea un efect favorabil de legare la cromatină a unor proteine nucleare solubile sau că proteinele de origine citoplasmatică pătrund prin membrana nucleară datorită leziunilor acesteia induse prin căldură (Blair și col., 1979; Roti Roti și col., 1979).

Incubarea celulelor HeLa la temperaturi de 42—44°C a determinat o activare accentuată a enzimelor lizozomale, activare care a crescut linear în intervalul 0—90 minute și a fost dependentă de pH, la pH 5,6 fiind mai mare decît la 7,2. Fiind demonstrată relația directă dintre activitatea enzimelor lizozomale și supraviețuirea celulelor, se consideră această activare ca fiind efectul cel mai important indus de hipertermie asupra celulei (Keech și Wills, 1979).

12.6. Alterarea unor parametri fiziologici prin expunere la hipertermie

Dacă este corect aplicată, hipertermia este în general bine tolerată de bolnavii canceroși și nu produce leziuni în țesuturile normale. Căldura adsorbită în timpul tratamentului hipertermic de țesuturile normale din vecinătatea tumorii este eliminată prin evaporare și prin creșterea fluxului sangvin periferic și mai puțin prin ventilație.

Storm și col. (1979) au înregistrat modificările unor parametri vitali la bolnavii cu tumori viscerale în perioada hipertermiei produsă cu ajutorul curenților de radiofrecvență de 13,56 MHz și o putere de maximum 1000 W (tabelul 12.I).

În tumorile experimentale, hipertermia induce modificări patologice profunde, determinate de alterarea microcirculației. Intensitatea acestor

TABELUL 12.I

Modificarea unor parametri vitali la un bolnav în timpul hipertermiei viscerale. Timp de expunere: 45 minute (Storm și col., 1979)

Parametri	La începutul tratamentului	După 45 de minute
Pulsul	70	135
Presiunea sangvină:		
— maximă	110	130
— minimă	60	90
Ritmul respirator	15	30
Temperatura corpului	37°C	37,9°C
Temperatura în tumoare	37°C	54°C

sintezei ARN a apărut tranzitorie și complet recuperabilă în decurs de 1—2 zile (Love și col., 1970).

Tratamentul hipertermic inhibă nu numai sinteza ADN, dar și încorporarea ADN nou-format în cromatina celulară. S-a arătat că ritmul acestei încorporări a scăzut la 50% după 6 ore de la expunerea celulelor HeLa la 45°C timp de 15 minute (Warters și Roti Roti, 1979).

În nucleii și cromozomii celulelor HeLa menținute la temperaturi de 40—48°C, conținutul de proteine a crescut în raport cu celulele de control. Astfel, după 30 de minute la 45°C creșterea relativă a conținutului de proteine al nucleilor a fost de 1,40. Se apreciază că hipertermia ar avea un efect favorabil de legare la cromatină a unor proteine nucleare solubile sau că proteinele de origine citoplasmatică pătrund prin membrana nucleară datorită leziunilor acesteia ,induse prin căldură (Blair și col., 1979; Roti Roti și col., 1979).

Incubarea celulelor HeLa la temperaturi de 42—44°C a determinat o activare accentuată a enzimelor lizozomale, activare care a crescut linear în intervalul 0—90 minute și a fost dependentă de pH, la pH 5,6 fiind mai mare decît la 7,2. Fiind demonstrată relația directă dintre activitatea enzimelor lizozomale și supraviețuirea celulelor, se consideră această activare ca fiind efectul cel mai important indus de hipertermie asupra celulei (Keech și Wills, 1979).

12.6.
Alterarea unor parametri fiziologici prin expunere la hipertermie

Dacă este corect aplicată, hipertermia este în general bine tolerată de bolnavii canceroși și nu produce leziuni în țesuturile normale. Căldura adsorbită în timpul tratamentului hipertermic de țesuturile normale din vecinătatea tumorii este eliminată prin evaporare și prin creșterea fluxului sangvin periferic și mai puțin prin ventilație.

Storm și col. (1979) au înregistrat modificările unor parametri vitali la bolnavii cu tumori viscerale în perioada hipertermiei produsă cu ajutorul curenților de radiofrecvență de 13,56 MHz și o putere de maximum 1000 W (tabelul 12.I).

În tumorile experimentale, hipertermia induce modificări patologice profunde, determinate de alterarea microcirculației. Intensitatea acestor

TABELUL 12.I

Modificarea unor parametri vitali la un bolnav în timpul hipertermiei viscerale. Timp de expunere: 45 minute (Storm și col., 1979)

Parametri	La începutul tratamentului	După 45 de minute
Pulsul	70	135
Presiunea sangvină:		
— maximă	110	130
— minimă	60	90
Ritmul respirator	15	30
Temperatura corpului	37°C	37,9°C
Temperatura în tumoare	37°C	54°C

modificări este dependentă de temperatura la care este expusă tumoarea.

Tumorile canceroase manifestă față de hipertermie un comportament metabolic diferit comparativ cu țesuturile normale. După cum s-a arătat deja, în tumori consumul de oxigen scade la temperaturi de peste 40°C, intensificîndu-se glicoliza aerobă și creșterea cantității de acid lactic. Datorită acestei severe acidități tisulare în aria tumorală, eritrocitele își pierd flexibilitatea, producîndu-se numeroși trombi și ocluzii ale microvaselor.

Prin tehnici corespunzătoare de hipertermie și histopatologie, Vaupel și col. (1980) au urmărit modificările microcirculației în carcinosarcomul DS implantat în rinichiul șobolanului. În intervalul 37—39,5°C autorii au observat o creștere semnificativă a fluxului sangvin, în timp ce la temperaturi mai mari de 42°C fluxul sangvin total scade sub nivelul celui înregistrat în condiții normale. Observațiile lui Eddy (1980), făcute pe un carcinom cu celule scuamoase transplantat la hamster, au pus în evidență faptul că alterări patologice minime în stroma vasculară pot fi remarcate la 41°C, iar la 43°C are loc o degenerare a endoteliului vascular, însoțită de stază și tromboză, în timp ce la 45°C în fiecare tumoare s-a observat o blocare completă a circulației cu stază-tromboză și hemoragie.

Aceste modificări în microcirculația unei tumori contribuie într-o mare măsură la efectul distructiv al hipertermiei. Prin expunere la încălzire, temperatura în tumori poate să atingă valori mai ridicate decît în țesuturile normale, tocmai datorită posibilităților reduse privind transferul căldurii din tumori ca urmare a scăderii debitului sangvin sau a ocluziei vasculare (Emami și Song, 1984). Astfel, Storm și col. (1979) au înregistrat în unele tumori și metastaze umane temperaturi cuprinse între 50 și 53°C, în timp ce în țesuturile sănătoare înconjurătoare temperatura nu depășește 42—43°C.

12.7. Mecanisme posibile care participă la distrugerea selectivă a celulelor canceroase

Potrivit datelor acumulate pînă în prezent, distrugerea selectivă a celulelor tumorale prin expunere la hipertermie moderată pare să fie rezultatul unor transformări biochimice înlănțuite în nucleu și citoplasmă.

Mecanismele prin care are loc această distrugere selectivă se găsesc în mare parte și în celulele normale, în care însă transformările induse prin hipertermie sînt mai puțin intense și cu un grad mai mare de reversibilitate în raport cu celulele maligne.

Pe de altă parte, trebuie avut în vedere faptul că termosensibilitatea celulelor depinde de unii factori, între care: faza de creștere, faza ciclului celular, pH extracelular. Acești factori pot de asemenea să contribuie la diferența de răspuns termic dintre celulele tumorale și normale.

În principiu, termosensibilitatea la temperaturi ridicate poate fi ușor

explicată dacă se ţine seama de faptul că stabilitatea structurală a celor mai multe proteine descreşte prin creşterea temperaturii, avînd loc o perturbare funcţională şi probabil chiar o degradare proteolitică rapidă (Wallach, 1977).

Overgaard, în 1977, privind în ansamblu datele existente referitoare la mecanismele operative în hipertermie, acordă caracter prioritar proceselor de distrugere ce se datoresc intensificării activităţii enzimelor lizozomale (fig. 12.2). Lizozomii conţin enzime hidrolitice capabile să digere orice componentă celulară şi să producă astfel leziuni extinse. Creşterea activităţii lizozomale poate fi consecinţa directă a căldurii asupra lizozomilor, dar mai poate fi indusă şi indirect, ca urmare a alterării metabolismului energetic. În majoritatea tumorilor respiraţia este pronunţat inhibată prin hipertermie, ceea ce duce la predominarea glicolizei aerobe peste nivelul funcţional al respiraţiei şi acumularea de acid lactic în ţesutul tumoral. Datorită unei circulaţii sangvine reduse, mai ales în zona centrală a tumorilor, aciditatea creşte şi prin aceasta activitatea lizozomală este stimulată. Enzimele lizozomale au activitate maximă la pH 5,0—5,5, avînd deci, în aceste condiţii de pH, şi capacitatea distructivă maximă (Overgaard, 1976, 1977).

Inhibiţia sintezei ARN şi ADN prin expunerea celulelor la hipertermie moderată este reversibilă în celulele tumorale, ca şi în cele normale în intervalul de 1—2 zile după aplicarea tratamentului; în consecinţă, pare îndoielnic faptul că distrugerea hipertermică a celulelor tumorale este consecinţa acestui efect (Overgaard, 1977). Cu toate că leziunile induse de hipertermie în nucleu sînt de importanţă minoră, atunci cînd expunerea la căldură constituie unicul tratament, ele pot contribui însă la îmbunătăţirea controlului tumorilor, dacă se aplică un tratament combinat hipertermie şi chimio- sau radioterapie (Ben-Hur şi col., 1974a; Hahn, 1974, Hahn şi col., 1975; Braun şi Hahn, 1975; Suit şi col., 1977) (Fig. 12.2).

Efectul hipertermiei privind regresia tumorilor a mai fost interpretat şi ca fiind parţial datorat unui posibil mecanism imunologic. Mondovi şi col. (1972) au raportat că imunizarea şoarecilor Swiss cu celule ascitice ale carcinomului Ehrlich în prealabil încălzite 3 ore la 42,5°C, au oferit o protecţie mai eficientă faţă de celulele acestei tumori decît imu-

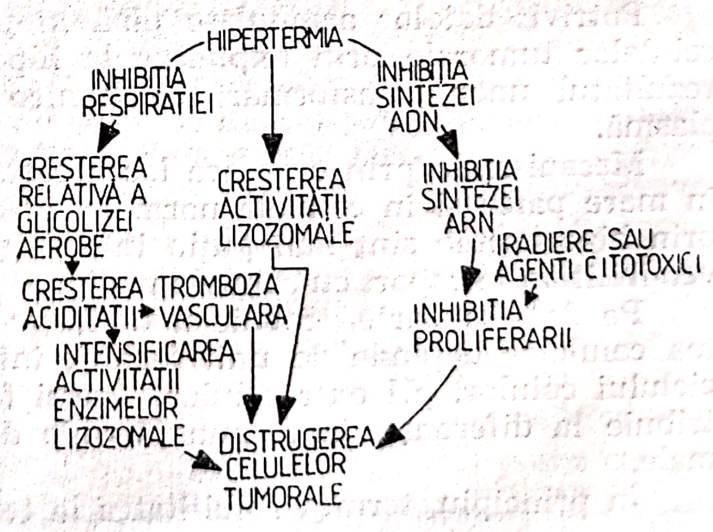


Fig. 12.2. — Mecanismele distrugerii selective a celulelor tumorale prin hipertermie.

nizarea cu celule inactivate prin iradiere sau prin încălzire 6 ore la 42,5°C.

Dixon şi Ahab (cit. Wallach, 1977) au arătat că hipertermia locală a potenţat răspunsul imun la tumoarea de iepure VX2, în contrast cu hipertermia totală, care a suprimat competenţa imunologică a animalelor gazdă.

Suit şi col. (1977) au constatat că celulele de fibrosarcom de la şoarecii C3H, încălzite la 43,5°C, au stimulat mai slab imunitatea decît atunci cînd au fost folosite celulele aceleiaşi tumori expuse letal la iradiere.

Datele privind efectul hipertermiei asupra reactivităţii limfocitelor T şi a macrofagelor sînt contradictorii. Aplicînd la şobolani hipertermia locală produsă cu ajutorul microundelor (Luczak şi col. (cit. Wallach, 1977) au constatat o creştere a răspunsului imun specific şi nespecific faţă de celulele tumorale avînd loc în acelaşi timp stimularea reactivităţii limfocitelor T şi a macrofagelor. În cultură, limfocitele T izolate din splina de şoarece, au arătat o sensibilitate considerabilă la căldură (Harris, 1977). Expunerea unei populaţii mixte de limfocite T şi celule ale tumorii P815, timp de 60 de minute la o temperatură de 43°C, a redus supravieţuirea celulelor tumorale cu 50% şi a distrus capacitatea citolitică a limfocitelor T în proporţie de 99% (Harris, 1977).

Pe lîngă acestea, există informaţii potrivit cărora limfocitele K („killer") de origine umană sau de la şoareci sînt inactivate prin hipertermie (Wallach, 1977).

12.8.
Termotoleranţa

Termotoleranţa exprimă abilitatea unor celule sau ţesuturi de a dobîndi o rezistenţă termică tranzitorie în urma unui prealabil tratament termic sau chimic. Date fiind posibilele implicaţii de interes clinic ale acestui proces, au fost iniţiate studii privind mecanismele de producere şi posibilităţile de control al termotoleranţei. Astfel, s-a observat că perioada de instalare a termotoleranţei este dependentă de intensitatea tratamentului termic iniţial, cîteva ore în cadrul unei expuneri moderate la hipertermie şi 10—15 ore pentru un tratament termic sever.

Termotoleranţa poate fi dobîndită atît în ţesuturile normale, cît şi de cele neoplazice şi dacă perioada de apariţie este relativ scurtă, în schimb dispariţia termotoleranţei este lentă şi variabilă, în funcţie de linia celulară. După un tratament iniţial cu aceleaşi efecte termice pentru celulele de hamster V79 şi celulele de glioblastom uman, ritmul de scădere a termotoleranţei s-a stabilit că diferă pentru aceste linii celulare printr-un factor de 3 (Gerweck, 1985).

Fenomenul de termotoleranţă apare ca un răspuns de protecţie a celulelor faţă de hipertermie atît în privinţa capacităţii de reproducere, cît şi a activităţii metabolice celulare. Pe de altă parte, acest efect de protecţie a putut fi corelat în mod semnificativ cu unele activităţi biochimice. În primul rînd, a fost constatată sinteza crescută a unui grup de proteine (heat shock proteins) avînd greutăţi moleculare de 68.000,

89.000 și 110.000 daltoni. Rolul acestor proteine de șoc termic în inducerea termotoleranței este neîndoielnic, fiindcă inhibarea sintezei proteice prin agenți blocanți ai proceselor de transcriere (actinomicină D) sau translație (cicloheximidină) reduce semnificativ instalarea termotoleranței. S-a ajuns astfel la concluzia că hipertermia activează unele gene (heat shock genes) în celulele de mamifere (Subjeck și col., 1982).

Alte observații remarcabile au fost făcute de Mitchell și Russo (1983), care au constatat o creștere cu 120—200% a concentrației glutationului (GSH) în celulele de hamster chinezesc V79 expuse la temperaturi între 42,5°C și 45,5°C. De asemenea, autorii au reușit să stabilească o dependență între nivelul glutationului intracelular și termotoleranță. Substanțele care stimulează sinteza glutationului (etanolul) induc termotoleranța, în timp ce inhibitorii acestei sinteze (dietilmaleat, butionin sulfoxima) sporesc sensibilitatea termală, la fel ca și aportul exogen de grupări —SH după tratament cu cisteină.

Cinetica fenomenului de termotoleranță ridică aspecte importante de ordin practic, care trebuie luate în considerare la elaborarea schemelor de tratament hipertermic. Deoarece este extrem de greu să se prevadă termotoleranța unei tumori limitate de un țesut normal, se recomandă ca în tratamentele prin hipertermie fracționată intervalele să fie suficient de lungi pentru a fi siguri că toleranța a dispărut. Avînd în vedere faptul că în cazul unor tumori s-au înregistrat perioade foarte lungi, pînă la 7 zile, pentru pierderea termotoleranței, Rofstad și Brustad (1984) apreciază că protocoalele de tratament nu trebuie să prescrie mai mult decît o ședință de termoterapie pe săptămînă.

12.9. Considerații privind aparatura și modalitățile de aplicare a hipertermiei în tratamentul cancerului

Mijloacele tehnice se deosebesc în funcție de modalitatea de aplicare a hipertermiei. Astfel, tehnicile de hipertermie se împart în: hipertermie externă, endocavitară și interstițială.

Hipertermia, ca modalitate de aplicare externă, include:

— tehnica imersiei totale a corpului uman într-un lichid și perfuzia regională cu lichide încălzite;

— tehnici de expunere la
- ultrasunete
- unde electromagnetice (ultrascurte)
- microunde (434, 915, 2450 MHz).

12.9.1. Tehnica imersiei totale în lichide și perfuzia regională cu lichide încălzite

Tehnica hipertermiei generalizate poate fi aplicată prin imersia totală a corpului în lichide. O asemenea instalație este reprodusă în fig. 12.3 și 12.4. Se poate remarca necesitatea separării capului, care este ră-

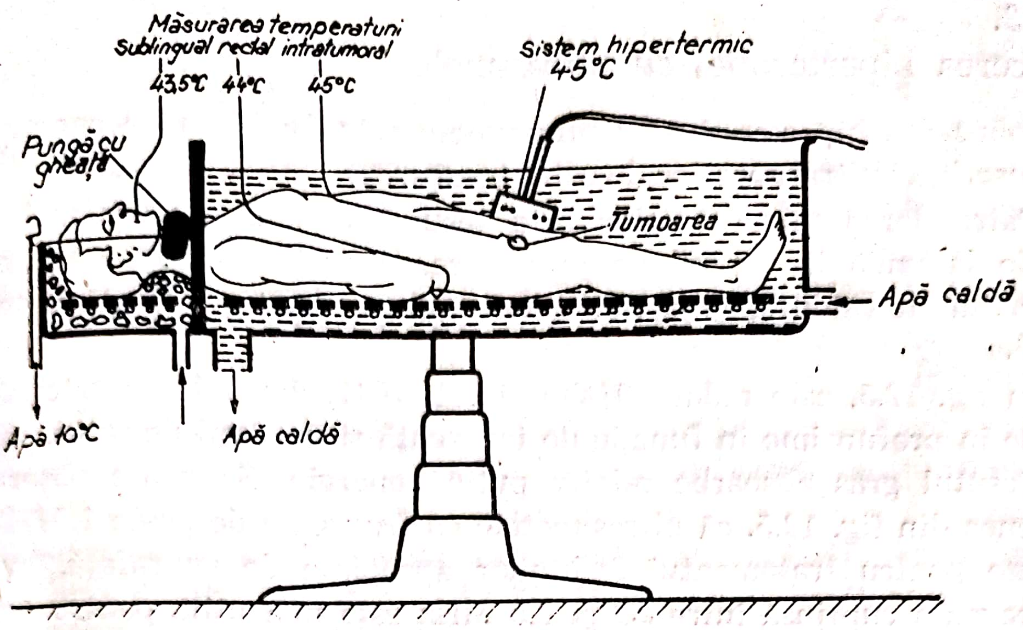


Fig. 12.3. — Schema unei instalații de hipertermie prin imersia totală a corpului (Ardenne, 1970).

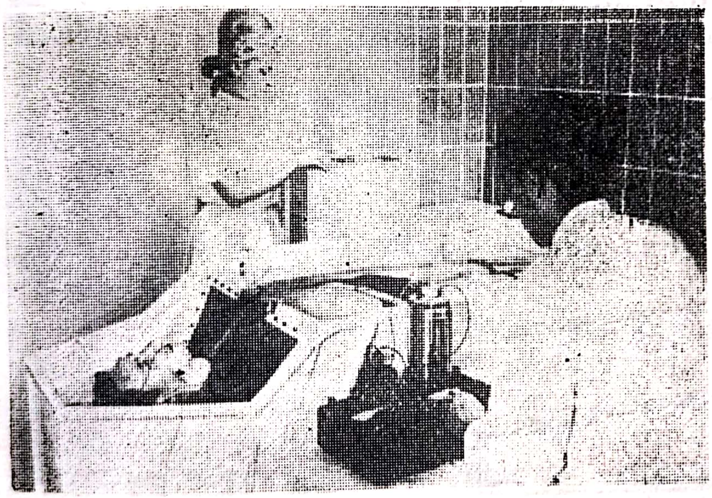


Fig. 12.4. — Fotografia unei instalații de hipertermie prin imersie totală a corpului (Ardenne, 1970).

cit permanent cu apă circulantă la 10°C. Restul corpului este menținut în apă la temperatura de 42—45°C, timp de 75—120 de minute.

Tehnica perfuziei regionale se bazează pe metoda circulației extracorporale. Sîngele circulînd extracorporal, este încălzit într-un schimbător de căldură. Această tehnică se pretează la încălzirea unor tumori ale membrelor, cum sînt: tumorile osoase, sarcoamele părților moi și melanoamele.

12.9.2.
Inducerea hipertermiei cu ultrasunete

Inducerea hipertermiei cu ultrasunete este facilitată de caracteristicile absorbției ultrasunetelor de către țesuturi.

Pătrunderea ultrasunetelor prin țesut rezultă din transferul energiei de la undă la mediul de propagare. Această energie este imediat convertită în căldură, și astfel determină o creștere locală a temperaturii.

În fig. 12.5. este redată (Hahn și col. 1981) dependența ratei de absorbție în profunzime în funcție de frecvență și de tipul de țesut.

Țesutul gras absoarbe relativ puțină energie. Se poate observa de asemenea din fig. 12.5. că ultrasunetele cu frecvența de peste 1 MHZ sînt indicate pentru tratamentul leziunilor apropiate de suprafață, în timp ce frecvența cuprinsă între 0,2 și 0,5 MHz este mai utilă pentru tratarea leziunilor profunde.

Aparatele folosite în terapia cu ultrasunete se compun dintr-un generator de RF cu putere variabilă și un transductor montat într-un aplicator. Cu ajutorul aplicatorului, prin care circulă apă termostatată, se face cuplajul cu corpul bolnavului. Circulînd continuu, apa are rol de a păstra la o anumită temperatură membrana deformabilă care este în contact cu pielea.

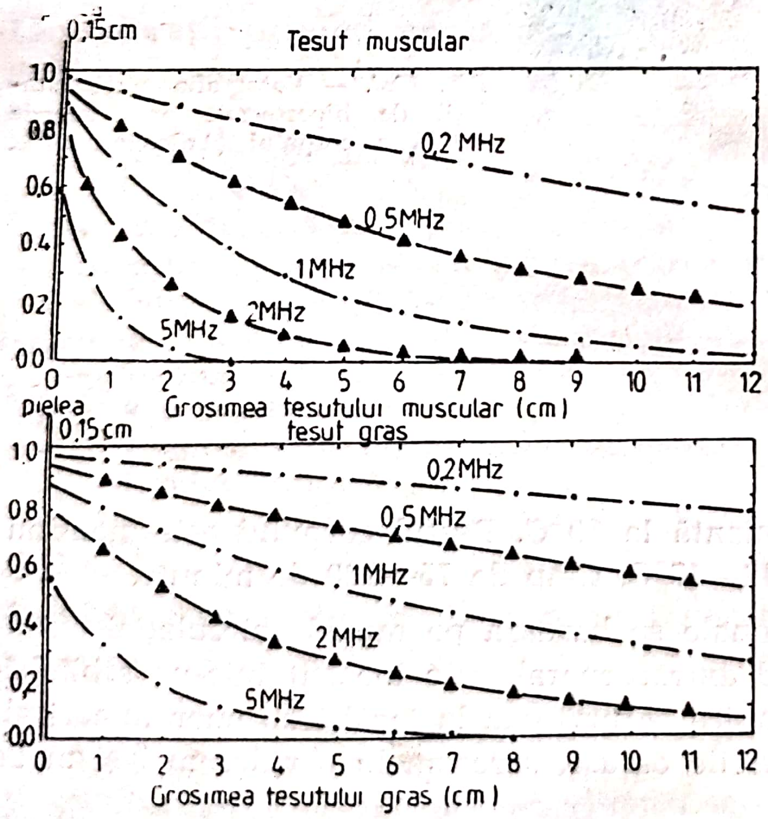


Fig. 12.5. — Dependența ratei de absorbție în profunzime de frecvența ultrasunetelor și de tipul de țesut (țesut gras, țesut muscular, piele) (Hahn și colab., 1981).

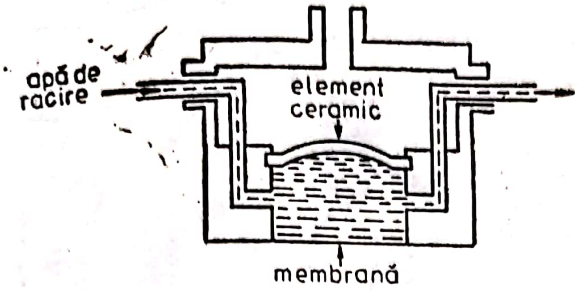


Fig. 12.6. — **Cap de aplicare pentru ultrasunete.**

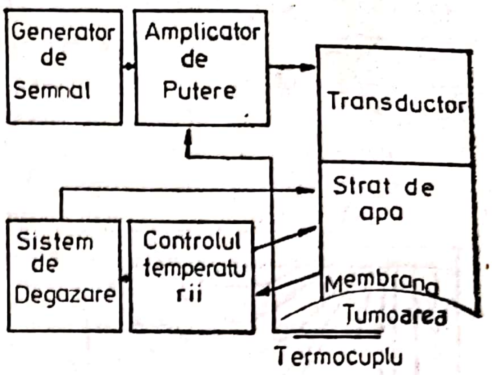


Fig. 12.7. — **Schema unei instalații de hipertermie cu ultrasunete.**

În fig. 12.6 se arată schema unui asemenea aplicator, iar în fig. 12.7 schema bloc a unei instalații de hipertermie locală cu ultrasunete.

La ora actuală se experimentează diverse instalații de ultrasunete, mai mult sau mai puțin sofistificate, care folosesc ultrasunete focalizate sau nefocalizate, cu sau fără control computerizat al temperaturii în volumul tumoral, în lichidul de răcire al aplicatorului și al puterii de ieșire a generatorului (Lele, 1982; Corry, 1982; Ter Haar, 1983; Hynynen, 1983).

12.9.3.
Inducerea hipertermiei cu unde ultrascurte

În prezent, pentru a nu provoca perturbații asupra emisiunilor de radio și televiziune, generatoarele pentru producerea hipertermiei locale cu unde ultrascurte lucrează pe una din următoarele frecvențe: 13,56 MHz (=22 m); 21,12 MHz (=11,2 m); și 40,68 MHz (=7,4 m). În general există două tehnici de aplicare a undelor ultrascurte: tehnica capacitivă și tehnica inductivă.

- *Tehnica capacitivă.* În acest caz electrozii sînt aplicați în contact sau plasați la mică distanță de suprafața mediului. Dacă distanța dintre electrozi este relativ mare, cîmpul electric are valori ridicate în apropierea electrozilor, scade dacă ne apropiem de planul mediator și scade dacă ne depărtăm de axul celor doi electrozi (fig. 12.8).

Dezavantajul acestei metode constă în faptul că repartizarea puterii în profunzime este mică și încălzirea țesutului gras este foarte intensă. S-a încercat înlăturarea acestor deficiențe, prin utilizarea mai multor perechi de electrozi și comutarea automată a puterii de RF, astfel încît volumul tumoral să fie permanent expus cîmpului e.m. (Sugar și col., 1979) (fig. 12.9).

- *Tehnica inductivă.* Această tehnică se bazează pe a doua ecuație a lui Maxwell, conform căreia un cîmp magnetic variabil produce un cîmp electric variabil, care la rîndul lui produce un curent într-un mediu cu o anumită conductivitate electrică.

Practic, acest lucru se obține prin așezarea unei spire în vecinătatea corpului uman (M. Von Ardenne, 1979, Antich și col. 1978), sau prin in-

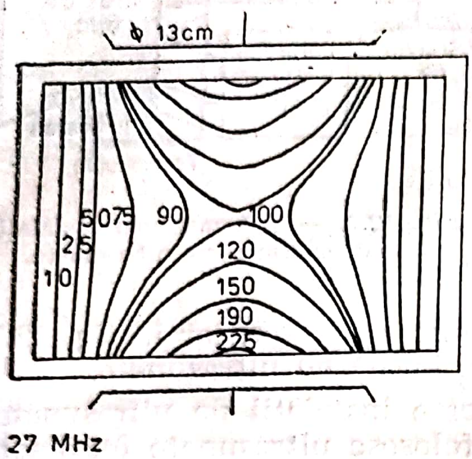


Fig. 12.8. — Distribuția puterii termice într-un fantom de 16 cm grosime și electrozi de 13 cm diametru situate la 1 cm de la suprafața la 27 MHz (Dutreix și col., 1981).

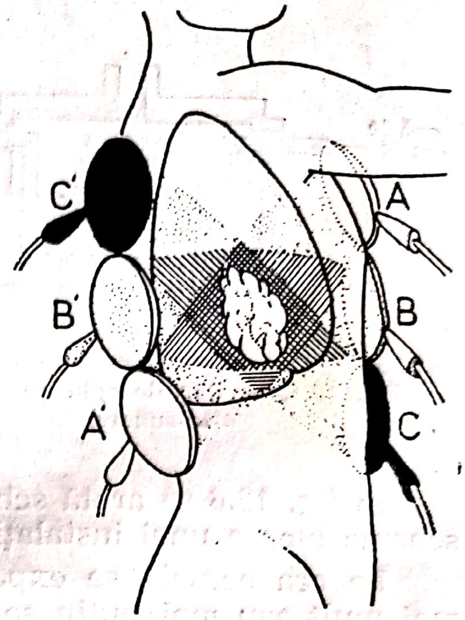


Fig. 12.9. — Schema utilizării mai multor perechi de electrozi și comutarea automată a puterii de RF, astfel încît volumul tumoral să fie permanent expus cîmpului electromagnetic (Sugar și col., 1979).

troducerea corpului sau a porțiunii de corp în interiorul unei spire (Storm, 1982).

Această tehnică poate fi aplicată pentru tumori aflate la profunzimi mari și extinse, permițînd o încălzire omogenă a unei porțiuni întinse.

S-a încercat și utilizarea la frecvența de 27 MHz a unor ghiduri de undă umplute cu apă deionizată pentru obținerea unor fascicule de unde e.m. (Sterzer și col., 1980).

12.9.4.
Inducerea hipertermiei cu microunde

Prin microunde se înțelege unde electromagnetice, care în funcție de lungimea de undă pot fi împărțite în trei grupe și anume: milimetrice (între 1 și 10 mm), centimetrice (între 1 și 10 cm) și decimetrice (între 1 și 10 dm). Principalul element care diferențează efectul biologic al celor trei grupe de microunde este puterea lor de pătrundere. Astfel, undele milimetrice sînt absorbite de stratul superficial al pielii, undele centimetrice ajung la o profunzime de 2—4 cm, iar cele decimetrice chiar la profunzimi mai mari. Propagarea în spațiu a microundelor poate fi studiată aproximativ cu ajutorul legilor opticii geometrice. Ele au o comportare asemănătoare cu radiațiile luminoase și calorice: se reflectă, se difractă și pot fi focalizate.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste proprietăți sînt folosite în tehnica de tratament cu unde centimetrice prin dirijarea fasciculului de unde asupra regiunii de tratat.

Acțiunile biologice ale microundelor sînt legate în special de efectele lor termice. Sub influența cîmpurilor electrice alternative dipolii se orientează alternativ, încercînd să urmărească variațiile cîmpului. La frecvențe mari apare o întîrziere între variațiile de cîmp și orientarea dipolilor datorită unui timp necesar de orientare polară.

Acest lucru are ca rezultat apariția efectului termic, ca o consecință a lucrului mecanic consumat în tendința de orientare a dipolilor (Vasilescu, 1977).

Adîncimea de pătrundere a energiei oscilațiilor de înaltă frecvență scade pe măsură ce crește frecvența, în timp ce energia transmisă crește cu frecvența.

În tabelul 12.II este arătată profunzimea pătrunderii în cm în mușchi și țesut gras, în funcție de frecvență (Martin, 1974).

TABELUL 12.II

Profunzimea de pătrundere (cm în mușchi și țesut gras)

Frecvența (MHz):	25	50	100	400	1000	3000
Mușchi	14,1	9,6	6,8	3,7	3,0	1,7
Țesut gras	154	79	48	20	13,3	8,5

Aparatura pentru terapia cu microunde constă, în esență, într-un generator de oscilații electromagnetice de frecvență corespunzătoare. Generatorul este confecționat dintr-un tub de construcție specială, care poate fi magnetron sau clistron de tranzit. Energia de RF este transmisă sarcinii cu ajutorul unui sistem de cuplaj, care trebuie să asigure adaptarea magnetronului cu sarcina. Funcția de cuplaj și transformare a impedanțelor este îndeplinită de „sistemul de ieșire"; în principal, sistemul de ieșire se face în două variante: de tip coaxial și de tip ghid de unde. Ghidul de unde de formă patratică sau dreptunghiulară canalizează unda electromagnetică emisă de o antenă. În regiunea cu orificiul ghidului, cîmpul electric are o direcție paralelă cu antena și cîmpul magnetic cuplat are o direcție perpendiculară. În fiecare punct din spațiu, cele două cîmpuri au o variație sinusoidală în timp. În spațiul unde se propagă radiația electromagnetică, în fața deschiderii ghidului, amplitudinea cîmpului este maximă pe axă.

Pentru a menține constantă temperatura la o anumită profunzime, este necesară modificarea puterii generatorului de microunde sau o răcire superficială. Răcirea suprafeței se obține de cele mai multe ori cu apă care circulă chiar prin ghidul de unde (Sandhu și col., 1978; Vaguine și col., 1982) sau cu aer (Scott și col., 1983).

Parametrii de tratament (temperatura în tumoare, puterea generatorului și temperatura agentului de ieșire) sînt controlați permanent printr-un sistem computerizat (Gaboriaud și col., 1981) (fig. 12.10).

Scanned with OKEN Scanner

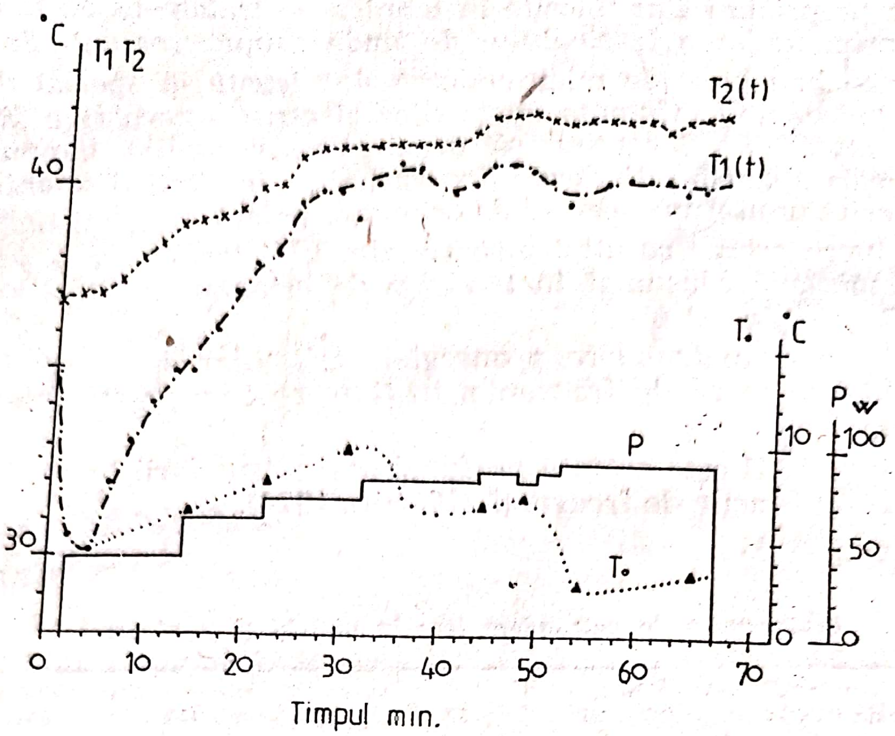


Fig. 12.10. — **Modificările unor parametri în cursul unei ședințe de tratament hipertermic cu microunde. P = puterea (Watt), T_r = temperatura apei de răcire; T_1 = temperatura în tumoare (superficială) și T_2 = temperatura în tumoare (profundă).**

Rezultatele de pînă în prezent arată că microundele sînt indicate pentru tratamentul unor tumori de dimensiuni mici și care se află la profunzimi de 2—3 cm.

12.9.5.
Hipertermia interstițială

Tehnicile de hipertermie interstițială permit eliberarea unei puteri termice bine definite într-un volum perfect delimitat. Din punct de vedere fizic, această tehnică este o metodă conductivă. Mediul se comportă ca o rezistență pură dacă frecvența este ridicată. La frecvențe mai mari de 0,1 MHz acțiunea excitomotrică a curentului este nulă. Cîmpul electric într-un punct al mediului depinde de tensiunea aplicată la electrozi, de forma și aranjamentul lor.

Electrozii pot avea forme și dimensiuni variabile. Cei mai obișnuiți sînt: acele, tuburile și plăcile. Numărul acestor implante crește cu volumul de încălzit și, în practică, procedeul pune probleme cînd volumul depășește 10 cm^3 (Doss, 1975; Sternhagen și col., 1978; Cetas și col., 1980—1982; Cosset și col., 1981).

Se utilizează însă și microunde care pătrund în volumul tumorii prin intermediul unor miniantene implantabile (Arcangeli și col., 1980; Mendechi, 1978; Strohbehn și col., 1982; Coughlin și col., 1983).

Scanned with OKEN Scanner

12.10. Dozimetria termală

Condiția esențială pentru aplicarea oricărei proceduri de hipertermie este măsurarea exactă a temperaturii realizată în volumul tumorii și reglarea continuă a unor parametri, cum sînt puterea de emisiune a generatorului sau temperatura de răcire a suprafeței, astfel încît temperatura în volumul tumorii să rămînă constantă. Acest lucru poate fi realizat numai cu un sistem de monitorizare a temperaturii. Metodele utilizate pînă în prezent sînt metode invazive și se aplică prin implantarea unor termocupluri sau termistoare în volumul tumorii în timpul tratamentului. Acestea au însă anumite dezavantaje și anume pot introduce erori de măsurare din cauză că părțile metalice introduc perturbații ale cîmpului electromagnetic sau sînt perturbate de acesta.

Interesul s-a îndreptat în direcția folosirii unor proceduri care nu introduc erori și care nu interacționează cu cîmpul elecromagnetic (Johnson și col., 1975; Rozell și col., 1974; Christensen, 1977; Cotas, 1975; Cheng, 1981).

Astfel de metode neinvazive sînt tomografia computerizată cu ultrasunete (Johnson și col.; Nasoni și col., 1983) sau tehnica termografiei prin microunde, introdusă prima dată de Enander și Larson (1974) și Edrich și Hardee (1974). Stadiul actual al dozimetriei termale este trecut în revistă în lucrările lui Cetas (1982), Robert și col. (1982) și Leroy (1982).

A fost introdusă noțiunea de doză termală ea reprezentînd integrala variației temperaturii-timp (°C. min.). Cetas (1982) indică faptul că dacă această integrală are valoare de peste 180°C. min. în punctul cu temperatura cea mai mică din volumul tumoral, probabilitatea unei regresii totale a tumorii este de 75%, iar dacă această integrală este mai mică de 180°C. min., probabilitatea unei regresii complete este de numai 37%. În acest caz însă este vorba de un tratament combinat radioterapie plus hipertermie, doza de radiații administrată fiind de 3680 rad în 8 fracțiuni.

Din cele expuse aici se poate observa că problema dozimetriei termice este delicată și dificilă, cerînd o acuratețe deosebită.

12.11. Asocierea hipertermiei cu alte mijloace de tratament

Studii cantitative de radiobiologie au pus în evidtnță faptul că răspunsul la iradiere al unor celule de mamifere sau celule tumorale a fost considerabil potențat dacă în timpul iradierii celulele au fost expuse la o temperatură supranormală de 41—43°C. Ben-Hur și Elkind (1974b) au observat că prin cumularea efectului radiațiilor ionizante și al hipertermiei la temperatura de 41°C a avut loc o întîrziere a ritmului refacerii leziunilor ADN în fibroblaști de hamster V-79-7533, iar la temperatura de 42°C a apărut chiar degradarea ADN. Aceiași autori au mai arătat că incubarea celulelor la temperaturi ridicate după iradiere a

potențat efectul radiațiilor ionizante, spre deosebire de hipertermia aplicată înainte de iradiere, cînd nu s-a observat nici un avantaj față de iradierea singură.

Testarea asocierii efectelor iradierii și ale hipertermiei asupra creșterii tumorilor solide a dus la concluzia că se pot obține răspunsuri diferențiate între tumori și țesuturile normale în cazurile în care hipertermia succede imediat iradierea (Alfieri și col., 1975; Kal și Hahn 1976) sau la un interval de 20 de minute pînă la cîteva ore (Hofer și col., 1976). Aplicarea acestei strategii evită potențarea efectelor nocive ale radiațiilor ionizante asupra țesuturilor normale, în special asupra pielii, datorită reoxigenării, prin creșterea circulației sangvine indusă de hipertermie (Richer și col., 1979; Song și col., 1979). În aceste condiții, în țesuturile normale refacerea leziunilor induse de iradiere are loc într-un ritm mai rapid decît în cele tumorale (Overgaard, 1980).

Cercetări recente urmăresc creșterea posibilităților de distrugere selectivă a celulelor tumorale printr-o triplă asociere: radiosensibilizatori hipoxici — iradiere — hipertermie. Radiosensibilizatorii hipoxici sînt compuși chimici, majoritatea derivați nitroheterociclici, care au proprietatea de a potența efectul radiațiilor ionizante asupra celulelor tumorale hipoxice, considerate cauza eșecurilor în tratamentul cu radiații datorită radiorezistenței lor crescute (Adams, 1973; Mustea, 1977). Pe lîngă efectul de radiosensibilizare, acești compuși mai acționează asupra celulelor hipoxice și printr-un efect citotoxic, care este dependent atît de concentrația agentului, cît și de durata și temperatura la care se aplică tratamentul (Stratford și Adams, 1977; Hall și col., 1977).

Efectul unui tratament asociat iradiere + hipertermie se estimează printr-un factor de potențare numit în literatură TER („thermal enhancement ratio"), care este raportul dintre doza necesară pentru a obține un anumit efect în cazul unei iradieri și doza necesară pentru a obține același efect în cazul unei iradieri + hipertermie. În fig. 12.11 și 12.12 se poate urmări dependența factorului TER de temperatură și timp.

Se mai utilizează factorul de eficiență terapeutică TGF („therapeutic gain factor"), care reprezintă raportul dintre factorul TER în celule tumorale și TER în țesut normal. Astfel se poate evalua efectul unui tratament combinat iradiere + hipertermie în condițiile unui tratament secvențial (hipertermie după iradiere) și simultan, cînd hipertermia se aplică în timpul iradierii. În fig. 12.13 sînt reprezentate aceste posibilități.

Celulele hipoxice rezistente la iradiere sînt mai sensibile la hipertermie decît celulele bine oxigenate (Gerweck și col., 1974). Rezultă din aceste constatări că prin asocierea dintre hipertermie și radioterapie efectele distructive se extind asupra unei populații mai lărgite de celule canceroase decît atunci cînd acționează numai una din aceste mijloace terapeutice.

Kim și col. (1975) arată că hipertermia combinată cu iradierea reduce considerabil efectul oxigenului. Astfel, hipertermia poate constitui o cale pentru învingerea problemei legată de radiorezistența celulelor tumorale hipoxice.

Termochimioterapia, asocierea hipertermiei cu chimioterapia s-a impus ca o nouă modalitate de tratament în cancer în urma studiilor efec-

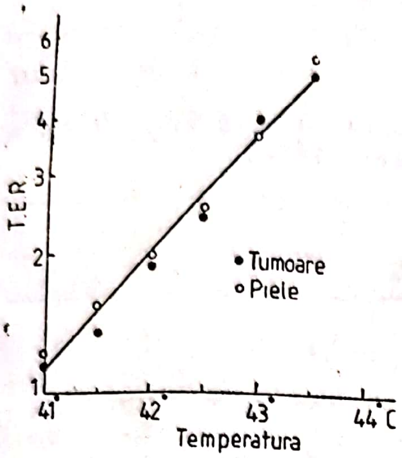


Fig. 12.11. — **Dependența factorului TER de temperatură pentru hipertermie și iradiere simultană. Timp de încălzire = 1 oră (Overgaard, 1980).**

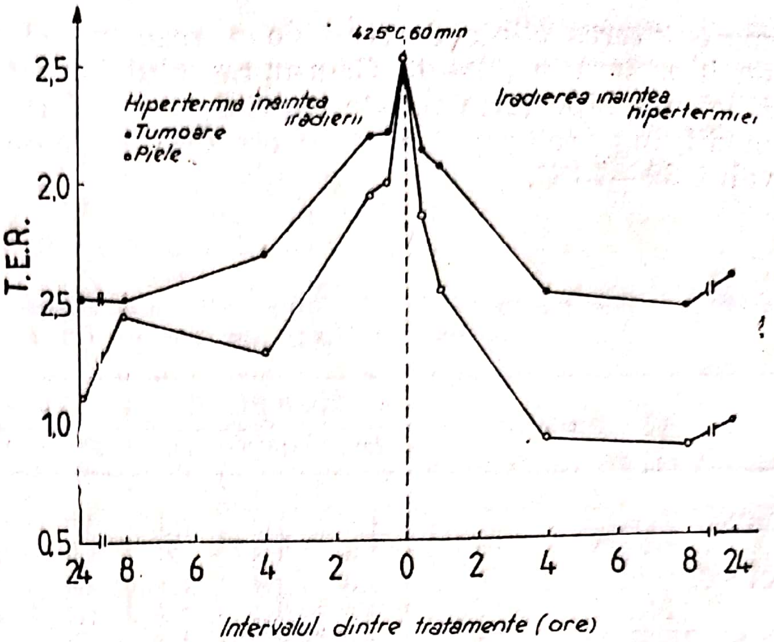


Fig. 12.12. — **Dependența factorului TER de timp, t = = 42,5 °C (Overgaard, 1980).**

tuate *in vitro*, ca și pe tumori experimentale, prin care s-a demonstrat că unii agenți citostatici acționează mult mai eficient la 42—43°C decît la temperaturile fiziologice.

Aceste studii au mai arătat că răspunsul la hipertermie + chimioterapie este dependent de mai mulți factori, între care: linia de celule, natura și concentrația compusului chimic testat, temperatura, durata și secvența aplicării.

Cercetările din ultimii ani au extins testările la aproape toți compușii folosiți în chimioterapia cancerului. În tabelul 12.III sînt arătate rezultatele obținute de Hahn (1979) privind efectul unor compuși de

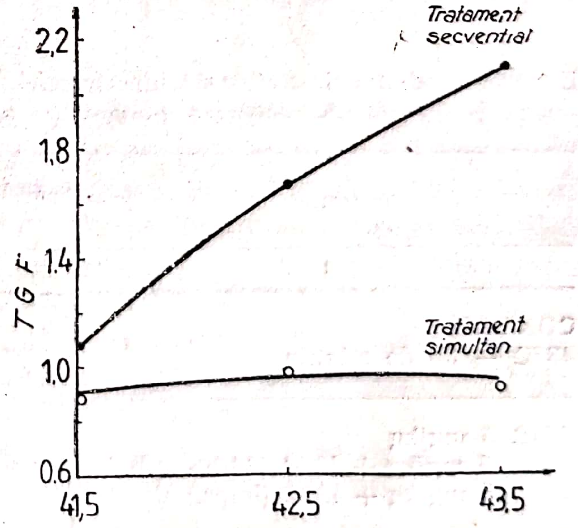


Fig. 12.13. — **Factorul TGF în cazul unui tratament prin hipertermie (1 oră) secvențială, 4 ore după iradiere și simultan în timpul iradierii (Overgaard, 1980).**

Scanned with OKEN Scanner

mare interes clinic derivați de nitrozouree și sărurile de Pt în condiții de hipertermie (39—43°C) asupra celulelor de hamster chinezesc HA-1. Eficiența hipertermiei este exprimată sub forma „TDMF“ („thermal dose modifying factor“) și arată o creștere evidentă cu temperatura în intervalul 39—43°C.

TABELUL 12.III

TDMF* după expunere la 39—43°C timp de o oră a celulelor Ha—1 aflate în faze de creștere exponențială (Exp) sau platou (Plt.) (Hanh. 1979)

Supraviețuire	TDMF la 39°C			TDMF la 41°C			TDMF la 43°C		
	50%	10%	1%	50%	10%	1%	50%	10%	1%
BCNU Exp.	1,4	1,3	1,3	2,8	2,5	2,4	36,0	8,3	5,1
Pit.	1,8	1,6	1,6	3,0	2,1	2,1	9,0	3,8	3,8
CCNU Exp.	1,6	1,4	1,4	3,9	3,1	2,6	13,0	8,7	6,4
Plt.	1,5	1,7	1,7	1,7	2,1	2,5	2,8	3,4	3,9
MeCCNU Exp.	1,2	1,3	1,4	1,4	1,7	1,8	2,3	6,0	5,8
Plt.	1,4	1,5	1,5	1,7	1,9	2,0	4,3	3,5	3,4
Cis-Pt Exp.	1,9	2,0	1,9	2,7	2,8	2,8	8,2	5,5	4,8
Plt.							1,9	3,2	3,0
Bleomycin Exp.									
Plt.				1	2	2	6	14	18

* TDMF („thermal dose modifying factor'') $= \frac{\text{Doza la } 37\,°C}{\text{Doza în condițiile aplicării hipertermiei}}$

Experiențele pe tumori experimentale au furnizat unele informații mai apropiate de interesul clinic, dar cu această ocazie au apărut și unele discrepanțe între rezultatele *in vitro* și *in vivo*, acestea datorîndu-se diferenței dintre concentrațiile citostaticului testat prin cele două metode. Arătăm în tabelul 12.IV efectele asocierii hipertermiei (43°C — 30 de minute) cu diferite citostatice asupra metastazării spontane pulmonare a tumorii KHT transplantată la șoareci C3H (Marmor. 1979b).

TABELUL 12.IV

Efectele diferitelor citostatice și a hipertermiei (43°C—3 0 de minute) asupra incindenței spontane a metastazelor pulmonare a tumorii KHT (Marmor. 1979b)

Tratament	Gradul de metastazare pulmonară[a] (valori medii)	Lipsa metastazelor
1	2	3
CONTROL	3,7±0,13	0/22
43°C — 30 de minute	3,4±0,14	0/26
ADR 5 mg/kg	1,5±0,18	2/10
5 mg/kg + 43°C (24 h . s) b	2,4±0,35	2/16
5 mg/kg + 43°C (împr.)	1,6±0,37	2/14

1	2	3
BLEO 15 mg/kg	2,0±0,29	1/12
15 mg/kg + 43 °C (24 h · s) c	2,8±0,32	0/12
15 mg/kg + 43 °C (împr.)	1,9±0,24	3/26
BCNU 10 mg/kg	2,0±0,26	2/18
10 mg/kg + 43 °C (24 h · s) b	2,3±0,26	1/18
10 mg/kg + 43 °C (24 h · s) c	2,2±0,29	1/20
10 mg/kg + 43 °C (împr.)	0,6±0,15	32/47 (68%)
Cis-DDP 2 mg/kg	3,0±0,22	0/18
2 mg/kg + 43 °C (24 h · s) c	2,9±0,28	0/16
2 mg/kg + 43 °C (împr.)	2,2±0,26	1/18

a) scara de apreciere 0-4
b) medicament administrat primul
c) hipertermia administrată prima
h.s. = hipertermia aplicată separat (la 24 ore după administrarea citostaticului)
împr. = citostatic + hipertermie aplicate împreună

Yerushalmi și col. (1982) au testat și combinația dintre hipertermie și interferon sau inductori ai sintezei interferonului, Poli (I), Poli (C) sau NDV (Newcastle disease virus), ajungînd la concluzia că efectul interferonului asupra diviziunii celulare este potențat la temperaturi de 42—43°C. În consecință, interferonul ar putea găsi aplicații în termochimioterapie.

12.12. Rezultate ale aplicării hipertermiei în tratamentul neoplaziilor umane

Există o literatură bogată care se referă la rezultatele privind efectele distructive ale hipertermiei asupra tumorilor umane. Observațiile cele mai vechi au început să fie consemnate la mijlocul secolului al XIX-lea și au continuat pînă în prezent, cu perioade mai lungi sau mai scurte de dezinteres pentru hipertermie (pentru o informare retrospectivă, a se vedea: Overgaard, 1977; Dickson și Ellis, 1976).

În clinica oncologică cele mai multe aplicații ale hipertermiei în general au urmărit tratamentul tumorilor capului și gîtului, al melanoamelor extremităților și al neoplaziilor superficiale.

În continuare, în tabelul 12.V sînt expuse în mod rezumativ unele din aceste aplicații ale hipertermiei, împreună cu rezultatele imediate sau de supraviețuire la 5 ani.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 12.V

Rezultate comparative ale eficienţei aplicării hipertermiei în tratamentul tumorilor canceroase

Centrul oncologic şi autorii	Schema de tratament şi procedeul de obţinere a hipertemiei	Nr. bolnavi	Stadiul	Durata de observaţie	Rezultate: Remisiuni complete (RC) Remisiuni parţiale (RP) sau Supravieţuiri, în %
1	2	3	4	5	6
		(A) *Tumori ale capului şi gîtului*			
Radiotherapy Center Wembley, Australia Nelson A. J., Holt J. A. (1978)	Cobaltoterapie+hipertermie cu micro-unde (434 MHz), temperatura 42,5°C	52	Tumori avansate ale capului şi gîtului	3 ani	54%
	Cobaltoterapie + Oxigenare hiperbarică	52			29%
	Radioterapie convenţională	52			19%
Instituto Medico e di Ricerca Scientifica, Roma Arcangeli G. şi colab., (1979a, 1982)	Radiosensibilizator (MIS), radioterapie (5,7 MeV) multifracţionată (2+1,5+ +1,5 Gy)/zi la interval de 4 ore; Hipertermie locală (5 00 MHz) 15 minute 43—44°C	20	Tumori avansate, cu metastaze ganglionare multiple (N_2—N_3)	12 luni	80%
	Radioterapie multifracţionată (2+1,5 +1,5) Gy/zi la interval de 4 ore	13			46%
	Radioterapie, fracţionare convenţională (2 Gy/zi)	46			30%
	Chimioterapie: adriamicină (ADM) 2×5 mg i.v., 6—8 ore interval, doză totală 100 mg	8		4 luni	2/8 RP 0 RC
	Chimioterapie; ADM + hipertermie 42—43°C 45 minute, total 10 tratamente, la 2 zile interval	8			5/8 RP 3/8 RC
	Chimioterapie bleomicină (BLM) 2×7,5 mg i.v. 6—8 ore interval, doza totală 150 mg	6			2/6 RP 1/6 RC
	Chimioterapie (BLM)+Hipertermie 42—43°C 45 minute, total 10 tratamente la 2 zile interval	7			4/7 RP 3/7 RC

(Continuare tabelul 12.V.)

1	2	3	4	5	6
Department of Radiation Medicine, Sidney Farber Cancer Inst. Lele P.P. şi colab. (1980)	Hipertermie locală cu ultrasunete focalizate, şedinţe săptămînale, 42,5 °C—43 °C, 20 de minute	25	Neprecizat	La 4 săpt. de la începutul tratamentului	72% răspuns obiectiv la tratament, cu reducere 50% a volumului tumoral. 8% dispariţia completă a tumorii
			(B) *Melanoame*		
Regina Elena, Inst. for Cancer Res., Roma Cavaliere R. şi colab. (1981a)	Perfuzii hipertermice	113	II, III/A III/B, III/A, B	5 ani	56,5%
	Perfuzii hipertermice cu antiblastice		III/A II, III/A, III/B, III/A, B		70,0% 42,3%
National Cancer Inst. Bethesda, Maryland Stehlin J. S. şi colab. (1975)	Tratamente clasice fără hipertermie	27	III/A	5 ani	22,2%
	Perfuzii locale cu sînge încălzit la 43,3 °C + alkeran 60 mg. Durata tratamentului 90 de minute	I 70 II 8 III A 30 III B 17 III AB 18 IV 22	I		83,5%
			II, III/A, III/B, III/A, B		48,2%
					76,7%
		Total 165	III/A		
Div. Surgical Oncology Oregon Health Sciences Univ. Janoff K. A. şi colab. (1982)	Perfuzie hipertermică izolată regional + 1-phenylalanine+limfadenectomie regională sau excizie locală	122	I	5 ani	81% fără semne de boală 18,8% recidive (23 bolnavi din care 15 au decedat)
Academic Medical Center, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam Gonzalez D.G. şi colab. (1986)	Radioterapie fracţionată total 18—24 Gy	8	Melanoame metastazate	La sfîrşitul tratamentului	38% RC
	Hipertermie 30 minute 43 °C cu microunde (434 MHz)	8			0% RC
	Radioterapie + hipertermie	38			50% RC
Nemoriaf Sloan-Kettering Cancer Center, New York Kim J. H., Hahn E. W., Ahmed S. A. (1982)	Radioterapie singură				46% control al tumorii
	Radioterapie cu doze ridicate pe fracţiune, hipertermie (27,12 MHz sau 13,56 MHz)	38, cu peste 100 leziuni		În timpul tratamentului	75% control al tumorii

Thomas Jefferson Univ. Hosp. Philadelphia Fazekas J. T., Nerlinger R. E. şi colab. (1982)	Radioterapie cu electroni 2—3 fracţiuni/săpt., doză totală 25—40 Gy, 3,5—4 Gy/şedinţă, urmată imediat de hipertermie locală cu microunde (2 450 MHz) 40—50 minute temperatură 42,5—44,5 °C	53		În timpul tratamentului	73% RP+RC 53% RC
Rhode Island Hosp., Providence SUA Rege V. B. şi colab. (1986)	Chimiotermoterapie cu perfuzii (melphalan) şi rezecţie locală	39	I	5 ani	84%
	Metode chirurgicale convenţionale	72			69%
			(C) *Alte localizări*		
			Tipul tumorii		
Regina Elena Inst. Cancer Res., Rome Cavaliere R. şi colab. (1981)	Perfuzii hipertermice cu sînge încălzit şi perfuzii hipertermice cu substanţe antiblastice	50	Sarcoame ţesuturi moi	5 ani	53% perfuzie hipertermică 56% perfuzie antiblastică
	Perfuzii hipertermice + amputaţii ale membrelor	29	Osteosarcoame	5 ani	60%
Idem Cavaliere R. şi colab. (1986)	Perfuzii hipertermice	12	Osteosarcoame	5 ani	25,5%
	Perfuzii hipertermice+amputaţii	22			50,9%
	Perfuzii hipertermice cu substanţe antiblastice	27			71,4%
	Perfuzii hipertermice cu substanţe antiblastice+rezecţie şi plastie osoasă	15			63,5%
Radiotherapy Center Wembley, Australia Nelson A. J., Holt J.A. (1980)	Radioterapie + chimioterapie + hipertermie locală cu microunde (434 MHz)	40	Limfoame avansate (st. IV)	4 ani	50% supravieţuire
Liberation Army General Hosp. China Zhao B. D. şi colab. (1980)	Radioterapie 25—40 Gy + hipertermie (13,56 MHz) 2,2—2,5 W/cm² 30—40 minute, 8—59 şedinţe	24	Cancere de vezică	La sfîrşitul tratamentului	8/11 radioterapie + hipertermie cu micşorarea volumului tumorii peste 50%; 6/8 radioterapie, singură, micşorarea volumului tumoral sub 50%; 3/5 hipertermie, singură, micşorarea volumului sub 50%

(Continuare tabel 12.V.)

1	2	3	4	6	6
Inst. Oncologie şi Radiologie Medicală, Minsk-URSS Alexandrov N. N. şi colab. (1975)	Hipertermie cu microunde + radioterapie sau chimioterapie	488	Cancere sîn, stadiu II, III	5 ani	80%
			Sarcoame părţi moi		66%
			Melanoame		35%
Universitätsklinik Tübingen—RFG Biehler K. H. şi colab. (1982)	Hipertermie locală transuretrală cu unde scurte	64	Cancere de vezică	4 ani	53,4% supravieţuire pentru stadiul T3G3
Univ. of Arizona Health Sciences Center, Tucson, Manning M. R. şi colab. (1982)	Hipertermie interstiţială + radioterapie interstiţială cu Ir—192, 22 Gy în 3 ore	47	Tumori la care orice alt tratament a eşuat (pînă la 1 500 cm^3)	La sfîrşitul tratamentului	52% dispariţia totală a tumorii 40% răspuns parţial 8% fără răspuns
Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York Kim J. H., Hahn E. W. (1979)	Hipertermie (27,12 MHz) + radioterapie			La sfîrşitul tratamentului	RC Radioterapie — Hipertermie +radioterapie
		14	Micosis fungoides		2/12 — 11/14
		5	Limfoame cutanate		1/5 — 4/5
		7	Sarcom Kaposi		3/7 — 4/7
		22	Melanoame		5/19 — 19/22
		1	Condrosarcom		0/1 — 1/1
		5	Alte localizări		1/3 — 3/5
		54	Total		
Istituto Medico Scientifice Roma Arcangeli şi colab. (1983)—cit. de Abe M. şi Hiraoka (1985)	Radioterapie (30—60 Gy)	57	Tumori superficiale, localizări diferite	La sfîrşitul tratamentului	38,6% RC
	Radioterapie + hipertermie cu microunde (500, 2 450 MHz) sau radiofrecvenţă (27 MHz)	66			75,8% RC

12.13.
Probleme de perspectivă privind aplicarea hipertermiei în clinica oncologică

Hipertermia s-a impus în ultimii ani printre căile majore de tratament al cancerului. Asocierea hipertermiei cu radioterapia sau cu chimioterapia a permis obţinerea unor indici terapeutici îmbunătăţiţi pentru anumite localizări ale tumorilor canceroase.

Întrebările puse cu ani în urmă, la introducerea hipertermiei în clinica oncologică, întrebări generate de incompleta cunoaştere a efectului hipertermiei asupra metastazării, a termotoleranţei celulelor canceroase, precum şi asupra imunităţii organismului gazdă, au găsit răspunsuri prin rezultatele semnificative ameliorate care au fost obţinute după aplicarea termoterapiei.

Aparatura pentru producerea hipertermiei a fost diversificată, existînd la ora actuală generatoare cu ultrasunete focalizate, cu unde ultrascurte sau cu microunde, precum şi instalaţii pentru aplicarea perfuziilor hipertermice izolate, cu sînge sau cu soluţii de citostatice. Cu ajutorul acestor condiţii tehnice este posibilă realizarea unei distribuţii uniforme a căldurii într-un volum limitat în funcţie de profunzimea tumorilor. O atenţie deosebită este acordată dozimetriei termale, controlului riguros al temperaturii în tumori şi în ţesuturi sănătoase, cunoscut fiind faptul că aplicarea hipertermiei în condiţii nepotrivite poate genera unele complicaţii majore. Sînt considerate condiţii nepotrivite atît temperatura prea ridicată, peste 42°C, în ţesuturile normale, cît şi temperatura între 38° şi 40°C în ţesuturile tumorale. În primul caz pot să apară şoc termic sau necroze care impun amputaţii (Stehlin, 1975), iar în al doilea caz are loc o stimulare a proliferării tumorilor primare şi a metastazelor. În hipertermie, temperatura de 40°C este bariera critică pînă la care procesele metabolice din celulele tumorale sînt activate şi aceasta ar explica stimularea diviziunii celulelor din tumorile primare, precum şi a celulelor deja mestatazate (Yerushalmi, 1976).

Progrese însemnate au fost obţinute în domeniul dozimetriei termale: traductoarele de temperatură, construite din piese metalice sau cu o oarecare conductibilitate electrică şi care dau loc la erori datorită energiei absorbite, se încearcă să fie înlocuite cu termometre din fibre optice de polimetacrilat (Christensen, 1979). Performanţe de vîrf ale electronicii medicale au fost aplicate în construcţia aparaturii destinată hipertermiei. Între acestea, au fost deja menţionate comanda prin microprocesor a puterii de emisiune a generatoarelor şi controlul temperaturilor cu ajutorul tomografiei computerizate cu ultrasunete. Costul aparaturii pentru termoterapie este încă ridicat, preţul fiind considerabil influenţat de modul în care se realizează dozimetria termală.

În faza actuală a aplicării hipertermiei în tratamentul tumorilor canceroase, multe trialuri clinice vizează studiul posibilităţilor de extindere a termoterapiei la alte localizări, în afara tumorilor capului şi gîtului şi a melanoamelor extremităţilor. Pe de altă parte, date fiind diferenţele raportate de diferiţi autori în privinţa supravieţuirii la 5 ani, se impune elaborarea unor protocoale de tratament menite să asigure eficienţa optimă.

III.

CLINICA PARANEOPLAZIILOR

GR. GHERMAN

Paraneoplaziile sînt manifestări clinice și biologice nespecifice care apar la bolnavii cu neoplazii maligne. Aceste tulburări nu sînt determinate de acțiunea directă, locală, mecanică a tumorii sau a metastazelor acesteia asupra organelor sau țesuturilor în care se dezvoltă. Aceste manifestări pot să preceadă simptomatologia tumorii, pot să apară concomitent cu aceasta sau pot să o urmeze, dispar o dată cu îndepărtarea tumorii și reapar în caz de recidivă sau metastaze.

Aceste sindroame sînt nespecifice, același tablou clinic putînd fi observat în diverse tumori maligne, cu aspect histologic și mediu variat, și putînd să apară și în tumori benigne sau în afecțiuni netumorale.

Din punct de vedere clinic și biologic sindroamele paraneoplazice sînt foarte variate și pot fi descrise trei categorii:

— Sindroame clinice și biologice bine conturate, care apar în cursul oricărei faze de evoluție a unei tumori maligne (faza preclinică, faza clinică) și care sînt de fapt adevăratele paraneoplazii, și de care va fi vorba în continuare.

— Sindroame biologice care nu se manifestă clinic și care se datoresc mai ales prezenței unor substanțe secretate de tumoare.

— Sindroame și simptome care apar în faza finală a bolii și care contribuie adesea la moartea bolnavilor, fiind cauza directă a morții.

Mecanismul de producere a paraneoplaziilor nu este încă pe deplin lămurit. Pentru ca să apară, este neapărat nevoie ca în organismul bolnavului să se dezvolte o tumoare malignă. În unele împrejurări apariția acestor sindroame este condiționată de intervenția mai multor factori sinergici, iar alteori aceeași manifestare paraneoplazică poate să ia naștere prin mecanisme diferite. Este foarte probabil să existe și un factor predispozant, individual, care explică raritatea paraneoplaziilor în comparație cu frecvența tumorilor maligne.

Pentru a explica apariția lor s-au emis cîteva ipoteze: teoria toxică, teoria carențială, teoria anoxică, teoria nervoasă, teoria virusală, teoria genetică, teoria originii comune și teoria imunologică. Unele din aceste ipoteze sînt verificate, altele nu au decît o valoare istorică.

Simptomatologia sindroamelor paraneoplazice este variată și polimorfă, fiecare sindrom exteriorizîndu-se printr-un tablou clinic și biologic aparte. Aceste tablouri clinice ocupă un spațiu important în patologia medicală, aproape fiecare organ sau sistem putînd reacționa într-un anumit fel la prezența tumorii maligne. Cu tot acest polimorfism, simptomele sindroamelor paraneoplazice au cîteva caracterizări comune:

— lipsa de specificitate. Aceste sindroame pot fi observate nu numai la bolnavi cu neoplazii maligne, ci și în afecțiuni netumorale. Lipsa de specificitate se manifestă și în faptul că același sindrom apare la bolnavi care au tumori în localizări și aspecte histologice foarte variate;

— predominanța simptomelor paraneoplazice față de simptomatologia foarte discretă sau nu se manifestă de loc;

— paralelismul evolutiv dintre tumoare și sindromul paraneoplazic. Îndepărtarea tumorii duce de obicei la dispariția paraneoplaziei, iar apariția unor recidive sau metastaze duce la reinstalarea sindromului.

Paraneoplaziile se pot împărți în: endocrine și metabolice, neurologice și musculare, osteoarticulare, cutanate, cardiovasculare, hematologice, renale, hepatice, digestive și reacții sarcoide.

• *Manifestările endocrine și metabolice* se datoresc de obicei unei secreții ectopice (de către tumoare) de substanțe hormonale identice sau asemănătoare cu secrețiile glandelor endocrine.

Hipertiroidia paraneoplazică este relativ rar întîlnită. Poate să apară la bolnavii cu coriocarcinoame, tumori maligne ale tubului digestiv și ale glandelor anexe ale acestuia, hemopatii maligne, cancer bronhopulmonar, tumori genitale și de sîn. Hipertiroidia paraneoplazică este mai frecventă la bărbați. Tabloul clinic este dominat de tireotoxicoză, semnele diencefalice sînt discrete sau lipsesc. De obicei tumoarea este descoperită ulterior, primele fiind manifestările hipertiroidiei.

Hipercorticismul paraneoplazic trebuie diferențiat de manifestările care apar în tumorile suprarenale și hipofizare. De cele mai multe ori se datorește unor tumori bronhopulmonare, mai rar unor tumori de timus, pancreas, tub digestiv.

Se pot întîlni simptomele clasice ale sindromului Cushing, dar mai adesea tabloul clinic are unele caractere particulare: impresie de obezitate sugerată de distribuția țesutului adipos, intensitatea simptomelor musculare pseudomiastenice, gravitatea diabetului zaharat, edeme ale membrelor inferioare, pigmentare cutanată, tulburări psihice importante, alcaloză hipokaliemică, creșterea marcată a 17-cetosteroizilor și a 17-dihidrocorticosteroizilor, tumorile nu sînt frenabile prin dexametazonă chiar și în doze foarte mari, prezența unei substanțe ACTH-like în tumoare.

Sindromul Schwartz-Bartter (sindromul de hiperpresinism sau de secreția nepotrivită de hormon antidiuretic) se observă în cancerul bronhopulmonar anaplazic cu celule mici. Tabloul clinic este următorul: tulburări neuropsihice (confuzie mintală, euforie, agresivitate, convulsii), tulburări digestive (anorexie, greață, vărsături), hiponatremie, hipernatriurie, clearance-ul apei libere este negativ.

Ginecomastia nu este prea frecventă. Se întîlnește mai ales în cancerul bronhopulmonar și cel testicular. În cancerele bronhopulmonare se asociază adesea cu osteoartropatia Pierre Marie-Bamberger. Ginecomas-

tia se manifestă ca o hipertrofie a glandei mamare la bărbați, și poate fi uni- sau bilaterală.

Pubertatea precoce a fost descrisă la băieți cu hepatoame. S-a notat la femei cu tumori maligne un sindrom caracterizat prin amenoree, hipertrofie mamară și galactoree.

La bărbați s-a notat o feminizare datorită secreției de gonadotrofină de către tumoare.

Hipercalcemia s-a observat destul de des în cursul evoluției tumorilor maligne. Aceste hipercalcemii paraneoplazice apar în lipsa unor leziuni osoase sau unui adenom paratiroidian și se datoresc unei substanțe asemănătoare parathormonului secretată de tumoare. Ele însoțesc o varietate mare de tumori maligne. Simptomatologia lor se caracterizează prin tulburări digestive, manifestări neuro-psihice și musculare, manifestări cardiace, renale și articulare. Confirmarea diagnosticului se face prin punerea în evidență a unui sindrom biologic asemănător cu cel din hiperparatiroidism (hipercalcemie marcată, fosforemie discret scăzută, calciurie și fosfaturie crescute).

Hipercalcemia a fost observată la copii cu leucemie acută și mai rar la alte tumori.

Hipoglicemia poate uneori să fie paraneoplazică. Se întîlnește mai ales în tumorile mezenchimatoase, tumorile hepatice și corticosuprarenale. Adesea simptomele de hipoglicemie preced apariția sindromului tumoral. Simptomatologia acestuia este dramatică și persistă de obicei pînă la exereza tumorii sau moartea bolnavului.

Hiperglicemia paraneoplazică a fost observată în unele tumori extrapancreatice mai ales pulmonare.

Au mai fost descrise și alte secreții ectopice de hormoni în neoplazii. Astfel, s-a notat secreția de somatotrofină, hormon placentar lactogen, eritropoietină, gastrină, renină, serotonină etc. Uneori s-a observat o secreție ectopică plurihormonală.

Amiloidoza paraneoplazică este rară. A fost notată în mielomul multiplu, boala Hodgkin, tumori renale și mezotelioame.

• *Simptomele manifestărilor neurologice și musculare* sînt adesea intricate, diferențiindu-se greu care revin sistemului nervos și care musculaturii.

Uneori sindromul paraneoplazic neurologic se impune drept o boală primitivă. În etiologia lor primul loc este ocupat de cancerul bronhopulmonar, mai ales cancerele anaplazice cu celule mici. Mai rar se notează în cancerele digestive, de rinichi, uter, sîn, boala Hodgkin și mielomul multiplu.

Neuropatia senzitivă Denny-Brown se manifestă prin senzația de amorțeală și îngreunare a membrelor, uneori și a feței, însoțite de parestezii și dureri fulgurante. Obiectiv se găsesc tulburări de sensibilitate de diverse grade, abolirea reflexelor tendinoase la membre și incoordonare marcată.

Polinevritele mixte de tip sensitiv și motor sînt cele mai frecvente manifestări neurologice paraneoplazice. Ele pot să apară la sfîrșitul evoluției unui cancer, în cursul evoluției sau uneori să preceadă simptomele neoplaziei. Nu trebuie confundate cu polinevritele date de citostatice. Se manifestă prin simptome senzitiv-motorii, de obicei bilaterale și

simetrice, predominînd la extremități, cu evoluție ascendentă. Uneori manifestările sînt de tip radicular (dureri radiculare, tulburări de sensibilitate cu topografie radiculară).

Neuropatiile motorii oferă tabloul unei poliomielite anterioare cronice.

Nevrita brahială paralitică poate fi uneori paraneoplazică.

Mielitele transverse se întîlnesc mai ales în boala Hodgkin. Se manifestă printr-o paraplegie flască cu anestezie, tulburări sfincteriene și trofice.

Atrofia cerebeloasă se asociază destul de frecvent cu un cancer visceral (bronhopulmonar, laringian, pancreatic, genital, mamar). Începe cu tulburări de mers și apoi se instalează tabloul clinic al sindromului cerebelos.

La canceroși au fost descrise *leziuni encefalice* sub forma unor focare malacice. Se întîlnesc frecvent în boala Hodgkin.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă se observă în limfoame maligne, leucemii limfatice cronice și în unele carcinoame. De obicei apare la un bolnav al cărui cancer este cunoscut. Se manifestă prin tulburări psihice și neurologice ce pot să ajungă la o stare confuziv-demențială.

Encefalopatia mioclonică se întîlnește mai ales în neuroblastoame. Clinic se manifestă prin mișcări necoordonate ale membrelor, titubație, contracții musculare și mișcări neregulate rapide ale ochilor.

Encefalomielita paraneoplazică apare mai ales în cancerul bronhopulmonar. Se manifestă prin simptome variate: tulburări mintale, paralizii sau pareze.

• *Manifestările musculare* paraneoplazice sînt destul de frecvente și pot îmbrăca mai multe aspecte.

Polimiozita sau dermatomiozita se asociază foarte des cancerelor. Semnele cutanate și musculare sînt precoce și precedă pe cele date de cancer. Manifestările cutanate sînt eritemul și edemul localizate mai ales la față, putînd da aspectul de fluture. Edemul se localizează mai ales periorbitar. Manifestările musculare constau în dureri, modificări de consistență și tulburări motorii. În unele cazuri tabloul clinic se completează și cu tulburări neurologice: parestezii, tulburări de sensibilitate, abolirea reflexelor osteotendinoase.

În cursul evoluției unor cancere se pot observa și *sindroame miopatice*, caracterizate prin atrofii musculare cu debut rizomelic, bilaterale, simetrice, hipotonie, diminuarea sau abolirea reflexelor osteotendinoase. Uneori la debut se poate nota o pseudohipertofie musculară.

În cancerele bronhopulmonare au fost descrise și sindroame pseudomiastenice. Mai ales în cancerele bronșice s-a descris miastenia paraneoplazică, manifestată prin semnele bine cunoscute ale acestei afecțiuni.

• *Manifestările osteoarticulare* sînt cel mai bine cunoscute paraneoplazii. Nu sînt specifice pentru cancer, deoarece se observă și în afecțiuni netumorale. Se întîlnesc aproape exclusiv în tumorile intratoracice, fiind frecvente în cancerele bronhopulmonare, și apărînd și în caz de metastaze pulmonare plecate mai ales de la rinofaringe. Se manifestă sub trei categorii de simptome: hipocratismul digital, manifestări articulare și reacții periostice, care pot evolua izolat sau se asociază.

Hipocratismul digital se manifestă prin incurbarea longitudinală, transversală sau mixtă a unghiilor și hipertrofia pulpei ultimei falange.

Manifestările articulare apar sub aspectul unui reumatism poliarticular cronic subacut sau cronic, în linii mari simetric, interesînd cu predilecție articulațiile mari distale ale membrelor.

Leziunile periostale se caracterizează printr-o proliferare periostală bilaterală diafizară la oasele lungi, ce îmbracă aspectul unui manșon subțire separat de corpul osului printr-un lizereu îngust clar, mai rar sub forma unor dîre neregulate anarhice.

Aceste trei forme pot să se manifeste izolat sau se asociază cîte două sau trei, dînd aspectul de osteoartropatie hipertrofiantă pneumică Pierre Marie-Bamberger.

Simptomele osteoartropatice pot să preceadă simptomele pulmonare, pot să apară concomitent cu acestea sau pot să le urmeze. Evoluția lor este fie variabilă, fie continuă, fie în pusee intermitente.

A fost descrisă o osteoză paracanceroasă decalcifiantă, caracterizată prin mialgii accentuate de mișcări precum și de o decalcifiere și osteoliză scheletică, nelegată de invadarea metastică a oaselor.

Au fost publicate cazuri de rahitism și osteomalacie curabile prin exereza unei tumori osoase sau de părți moi.

• *Manifestările cardiovasculare* paraneoplazice sînt condiționate în unele cazuri de tulburări ale coagulării sangvine, mai frecventă fiind tendința trombotică.

Tromboflebitele canceroșilor sînt de mult cunoscute. Cele paraneoplazice au anumite aspecte particulare: prezența unei tromboflebite migrante sugerează existența unui cancer visceral. Ineficacitatea tratamentului este un simptom care sugerează etiologia paraneoplazică. Se întîlnesc mai ales în cancerul pancreatic, dar și în cancere gastrice, de căi biliare, pulmonare, ovariene, de tiroidă.

Uneori în cancere se observă și *tromboze arteriale* ale extremităților sau embolii pulmonare. Ca o consecință a acestor embolii pulmonare se poate instala simptomatologia cordului pulmonar acut.

În cancerele de ovar, renale, pancreatice, colice, boala Hodgkin a fost notată instalarea unor *ischemii digitale,* ce pot evolua de la o cianoză persistentă pînă la un sindrom Raynaud.

Endocardita canceroșilor este adesea o simplă descoperire de autopsie, care apare sub aspectul unor vegetații situate pe valvulele mitrale, mai rar aortice, excepțional tricuspide și pulmonare. De obicei nu au o traducere clinică. Aceste endocardite se manifestă prin embolii între 48% și 73% din cazuri. Migrările embolice sînt de obicei multiple, interesează în mod deosebit splina, rinichii, coronarele, creierul și pot să rămînă latente sau să nu aibă decît o expresie clinică atenuantă. Uneori, mai ales cele cerebrale, se manifestă printr-un tablou clinic net. Adesea obstrucția arterială se asociază cu o tromboză venoasă, ceea ce reprezintă un argument puternic de prezumție în favoarea unui cancer.

Triada boală gravă-tromboflebită-embolii arteriale permite suspectarea unei endocartite trombotice nebacteriene.

În cursul evoluției tumorilor carcinoide se pot observa *endocardite ale inimii drepte,* care se exteriorizează prin stenoze tricuspidiene sau

pulmonare. La aceşti bolnavi pot fi observate crize vasomotorii paroxistice ale feţei de tip fluxionar, asociate cu dispnee. Manifestările cardiace apar de obicei mai tîrziu sub formă de dispnee, cianoză şi semne stetacustice de leziuni valvulare pulmonare şi tricuspidiene. Afecţiunea evoluează spre insuficienţă ventriculară dreaptă cu turgescenţa jugularelor, hepatomegalie, reflux hepato-jugular, edeme ale membrelor inferioare.

Aceste leziuni ale inimii drepte se întîlnesc în carcinoidele ileonului, dar şi în alte localizări ale tumorilor carcinoide: bronşică, ovariană.

În cancerul bronhopulmonar au fost descrise *hipotensiuni posturale* care pot să preceadă cu cîteva luni descoperirea cancerului şi care se asociază adesea cu o neuropatie senzitivă.

• *Manifestările cutanate* sînt frecvente în cancer şi unele din ele sînt paraneoplazice. În diagnosticul tumorilor maligne cunoaşterea acestor manifestări paraneoplazice este foarte importantă, căci ele precedă uneori simptomele tumorale sau domină scena, iar necunoaşterea lor duce la ignorarea existenţei cancerului. Unele din leziunile dermatologice observate în cursul evoluţiei cancerelor sînt indiscutabil paraneoplazice, iar altele se observă cu o frecvenţă anormală la canceroşi şi deci se poate discuta etiologia paraneoplazică. Din prima categorie fac parte: acantosis nigricans, stările ihtiozice dobîndite, dermatomiozitele, boala Dühring-Brocq etc., iar din a doua categorie: sclerodermia, amiloidozele cutanate, sindromul Weber-Christian, boala Bowen, discheratozele, zona etc.

Acantosis nigricans se asociază frecvent cu adenocarcinoame (gastrice, colice, pancreatice, dar uneori şi mamare, renale, uterine, pulmonare) şi limfoame maligne. Apariţia acantozei nigricans la persoane avînd peste 40 de ani, mai ales dacă este şi pruriginoasă şi progresivă, impune suspectarea unui cancer, care are de obicei o evoluţie rapidă, metastazantă. Leziunile se întîlnesc cu predilecţie în axile, regiunea ano-genitală, ceafă, coate, faţa internă a coapselor, mameloane, spate şi faţă. Leziunile sînt simetrice, de culoare neagră murdară, pielea este rugoasă. Limba este viloasă. Părul este uscat şi cade uşor. Unghiile sînt friabile, opace şi îngroşate.

Acrocheratoza paraneoplazică se întîlneşte mai ales în cancerele situate la încrucişarea aero-digestivă superioară (esofag, bronşii).

Ihtioza dobîndită, caracterizată prin pielea uscată, aspră, scuamoasă, se întîlneşte mai frecvent în limfoamele hodgkiniene.

Dermatoza buloasă Dühring-Brocq este uneori paraneoplazică. Se manifestă prin apariţia de bule mici sau mari grupate în buchete, avînd un conţinut sero-citrin şi apoi purulent. După uscarea lor şi detaşarea crustelor rămîne o maculă uşor pigmentată. În aceeaşi regiune se găsesc leziuni în diverse faze de evoluţie.

Erupţii buloase de tip pemfigus pot însoţi unele tumori maligne. În aceste cazuri se observă apariţia de bule ce pot fi mari, sînt flaşte, cu conţinut clar, ce poate deveni hemoragic sau purulent. După ruperea bulelor se formează cruste, după eliminarea cărora regiunea rămîne depigmentată sau hiperpigmentată. În formele vegetante, după ruperea bulelor apar formaţiuni papilomatoase din care se elimină un lichid

sero-purulent fetid. Mai rar se întîlneşte pemfigusul foliaceu sau eritematos. Asocierea tumoare malignă—pemfigus este frecventă.

Eritemul gyratum repens (sindromul Gammel) este rar întîlnit. Se asociază mai ales cu cancerul bronşic. Apare sub aspectul unui eritem circinat descuamativ generalizat, cu apariţia în valuri.

Hipertricosis lanuginosa universalis este o boală de origine genetică. Are şi o formă dobîndită asociată cu o tumoare malignă.

Lupusul eritematos diseminat poate avea uneori o origine paraneoplazică.

Sclerodermia se asociază uneori cu cancere, mai ales alveolare.

Porfiria cutanată tardivă se asociază mai ales cu cancere digestive mai rareori cu cele de ovar, sîn, boala Waldenström, splenomegalie mieloidă şi foarte rar cu un cancer hepatic primitiv.

S-au descris şi forme de *psoriazis* care au apărut la bolnavi cu tumori maligne.

Pe lîngă sindroamele dermatologice indiscutabil paraneoplazice, se pot întîlni sindroame dermatologice ce apar cu o frecvenţă anormală la canceroşi, precum: sclerodermie, pe care am amintit-o, sindromul Weber-Christian, boala Bowen, discheratoze, boala Paget, zona Zoster, xeroderma pigmentosum.

Amiloidoza cutanată poate însoţi mielomul şi alte neoplazii maligne. În mielom s-a mai descris şi apariţia de xantoame.

În boala Hodgkin manifestările cutanate sînt foarte frecvente şi poliforme, şi cu semnificaţie variată. S-au descris astfel: prurit, prurigo, zona Zoster, ihtioză dobîndită etc.

Paniculita febrilă Weber-Christian se poate asocia cu un neoplasm, dar poate avea şi alte cauze (infecţii).

Zona Zoster apare cu o frecvenţă mare la bolnavii cu tumori maligne şi limfoame maligne. În legătură cu ea mai pot fi amintite şi esofagitele herpetice ce pot să apară în boala Hodgkin sau alte neoplazii maligne.

• *Manifestările hematologice* paraneoplazice sînt foarte greu de delimitat din mai multe motive: incertitudinile etiologice ale diverselor sindroame nosologice din hematologie, dificultatea de a infirma prezenţa de metastaze celulare izolate în măduva oaselor, aspecte clinice identice cu mecanisme de producere diferite, intervenţia tratamentelor îndreptate împotriva cancerului etc.

Anemiile sînt frecvente în cancer. Uneori sînt revelatoare pentru o neoplazie. Unele din anemii sînt paraneoplazice. Pentru a stabili acest diagnostic este necesar să se elimine: anemiile posthemoragice, anemiile prin carenţe nutriţionale şi cele aplastice, determinate de tratament.

Anemiile aplastice paraneoplazice se datoresc unei fibroze medulare şi unei eritromieloze extramedulare. Tot în acest cadru trebuie amintite aplaziile medulare ce însoţesc tumorile timusului. Unele anemii mieloeritroblastice, la care se menţine încă o măduvă bogată, pot fi considerate ca paraneoplazice.

Anemiile hemolitice se pot întîlni la bolnavi cu hemopatii maligne şi cu tumori solide. Ele sînt autoimune şi pot fi cu anticorpi la cald şi mai rar la rece. Anemiile hemolitice autoimune cu anticorpi la cald sînt frecvente în leucemia limfatică cronică şi limfosarcom. Uneori

Scanned with OKEN Scanner

leucemiile acute și reticulosarcoamele debutează cu semne de anemie hemolitică.

Anemii hemolitice se observă și în tumori solide de ovar, pancreas, stomac etc. Se caracterizează prin deglobulinizări importante, sferocitoză marcată, fragilitate globulară, lipsa splenomegaliei și dispariția spectaculară la ablația tumorii.

Anemia hemolitică microangiopatică se caracterizează prin prezența în frotiul de sînge de hematii fragmentate și de semne de hemoliză intravasculară. Frecvent se asociază cu tulburări de coagulare și semne de trombocitopenie. Se observă în cancerele diseminate mai ales mamare și organice, precum și în cancere de colon, veziculă biliară, pancreas, plămîni, prostată, hemanogioendotelioame maligne.

S-au semnalat *poliglobulii* la bolnavii canceroși, după cum s-a notat și prezența de cancere la bolnavii cu boala Vaquez. Poliglobuliile paraneoplazice se observă mai ales în cancerul renal, hepatomul primitiv și hemangioblastomul creierului mic, mai rar s-au semnalat în cancerul pulmonar și cel al veziculei biliare. Aceste poliglobulii evoluează fără reacție mieloidă, fără hiperplachetoză și fără splenomegalie, lipsa celulelor tumorale în punctatul medular.

Rar au fost semnalate anomalii de formă ale hematiilor în ganglioneuroblastomul simpaticului toracic.

În ceea ce privește manifestările paraneoplazice care interesează seria albă intră în discuție reacțiile leucemoide, leucemiile, eozinofilia și anomaliile leucocitelor. Prezența unei hiperleucocitoze cu polinucleoză este un fapt relativ banal în tumorile maligne.

Reacțiile leucemoide care pot însoți tumorile maligne, sînt de obicei mieloide, mai rar limfoide. Se consideră drept reacție leucemoidă cazurile la care se găsesc celule mai tinere decît mielociții în sîngele periferic, și aceea în care numărul leucocitelor depășește 50 000/mmc în sîngele periferic. Diferențierea unei leucemii adevărate de o reacție leucemoidă este foarte grea. În clinică se pot întîlni toate formele de trecere de la simpla mielocitoză reacțională și pînă la leucemia adevărată, primele aparținînd reacțiilor perineoplazice, iar leucemia fiind o reacție paraneoplazică.

Orice cancer se poate asocia cu o leucemie, dar acest lucru se întîmplă mai ales în cancerele cutanate, gastrice, recto-colice, mamare, bronșice, uterine. Mai frecvent apare asocierea cu leucemia limfatică cronică, urmează leucemia mieloidă cronică și rareori leucemia acută. Nu toate asocierile cancer-leucemie sînt paraneoplazice, dar sînt cazuri incontestabile, în care tratamentul cancerului duce la apariția leucemiei. Am observat o asociere între cancer mamar și leucemie limfatică cronică, în care tratamentul cancerului (ablația chirurgicală, radioterapie) a dus la dispariția leucemiei, care a reapărut o dată cu apariția metastazelor cancerului.

Au fost notate la canceroși anomalii ale leucocitelor, care însă pot să apară și în îmbolnăviri netumorale.

Apariția unei *eozinofilii* în cancer este relativ frecventă. Atunci cînd este importantă, se asociază și cu o hiperleucocitoză. Mai frecvent se observă în tumorile epiteliale, dar poate să apară în sarcoame. Eozi-

nofilii importante însoțesc de obicei cancerele voluminoase cu metastaze numeroase și un prognostic defavorabil.

Trombocitopeniile pot fi izolate sau însoțesc alte modificări ale elementelor figurate ale sîngelui. Se prezintă sub aspectul purpurei trombocitopenice idiopatice, al sindromului de coagulare intravasculară diseminată.

Trombocitopenii au fost notate în tumori vasculare.

Purpura trombocitopenică idiopatică poate să apară în cursul evoluției tumorilor maligne, mai ales a limfoamelor. Clinic se caracterizează prin trombocitopenii persistente sub 100 000/mmc, măduvă hematogenă normală cu megacariociți abundenți, splină nepalpabilă.

Concomitent, în acest sindrom poate să apară și o anemie hemolitică autoimună.

Trombocitozele se pot observa în limfoame (mai ales Hodgkin), carcinoame și retinoblastoame. Majoritatea trombocitozelor care apar în cursul tumorilor maligne sînt moderate și se pot însoți de o anemie moderată. Evoluează cu un aspect normal al măduvei hematogene sau cu megacariociți mai mulți, fără splenomegalie și fără simptome hemoragice.

Trombocitoze de obicei moderate se întîlnesc în cancerul pulmonar. Orice trombocitoză inexplicabilă trebuie să ducă la căutarea unui cancer.

Tulburări de coagulare. Principial canceroșii au un sistem de coagulare identic cu cel al persoanelor sănătoase. În unele cazuri însă pot să apară tulburări de hemostază. La canceroși se găsesc două tendințe: *tendința trombotică* și *tendința hemoragică,* care se găsesc într-un echilibru ce poate fi ușor deranjat într-un sens sau în altul de stimuli relativ minori.

Frecvent, în cursul unui cancer se observă complicații tromboembolice, despre care am vorbit. Alteori se observă o diateză hemoragică, sau uneori combinarea ambelor tulburări de coagulare.

Coagularea intravasculară diseminată se observă în leucemia acută promielocitară, dar și în alte neoplazii maligne.

Studiile sistematice ale hemostazei la bolnavii cu tumori maligne au pus în evidență anomalii la aproximativ 95% din ei, exteriorizate sau nu din punct de vedere clinic. Se manifestă clinic fie printr-o tendință trombotică, fie printr-o tendință hemoragică.

În cursul evoluției tumorilor maligne pot să apară sindroame datorate tulburărilor de coagulare, fără să fie patognomonice pentru existența unui cancer; ele atrag totuși atenția asupra posibilității existenței unei tumori maligne.

În afară de tendința la tromboze și embolii de care s-a amintit, pot să apară și alte sindroame, în care se asociază tendința de coagulare intravasculară cu cea de sîngerare. Sindromul cel mai bine conturat este *sindromul de coagulare intravasculară diseminată,* care se datorește unei coagulopatii de consum. Acest sindrom se observă mai ales în cancerele diseminate mucosecretante (carcinoame pulmonare, pancreatice, de prostată și stomac) și leucemii acute, mai ales promielocitice. Acest sindrom poate îmbrăca o formă acută, mai rar subacută sau cronică; ultima adesea nu se manifestă clinic și se decelează numai biologic.

Disproteinemiile pot însoţi unele cancere. Hiperglobulinemia se poate observa în boala Kahler. Macroglobulinemia şi crioglobulinemia se pot observa în hemopatii maligne, dar şi în alte neoplazii. Macroglobulinemii foarte apropiate de cea Waldenström pot fi observate în diverse cancere viscerale. Aceste disproteinemii pot duce la complicaţii neurologice periferice.

• *Manifestări renale*. Alterări ale funcţiei renale sînt frecvente în cancer, şi unele din ele sînt de origine paraneoplazică.

În mielomul multiplu insuficienţa renală cronică este frecventă. Insuficienţa renală acută este rară şi poate să fie paraneoplazică.

În rare cazuri se observă sindroame nefrotice care uneori pot fi paraneoplazice, la originea lor stînd depunerile de autoanticorpi pe membrana bazală glomerulară.

• *Manifestări hepatice*. Relativ recent s-a atras atenţia asupra asocierii adenocarcinoamelor renale cu hepatomegalii şi disfuncţie hepatică în lipsa metastazelor în acest organ. Adesea se asociază şi cu o trombocitoză. În tumorile renale s-a notat un sindrom paraneoplazic caracterizat prin hepato-splenomegalie, modificări ale proteinelor sangvine, creşterea alfa-2-globulinelor, fosfatazelor alcaline, retenţie de BSP, protrombină scăzută.

Am studiat comportarea probelor de disproteinemie şi aspectul puncţiilor biopsice hepatice la bolnavii cu tumori şi hemopatii maligne şi am constatat cu o frecvenţă mare apariţia de tulburări funcţionale şi morfologice hepatice. Unele din aceste modificări trebuie considerate ca paraneoplazice.

• *Manifestări digestive*. În cursul evoluţiei tumorilor maligne, indiferent de forma lor histologică şi localizare, simptomele digestive sînt frecvente: inapetenţă, anorexie, anorexie selectivă, greţuri, vărsături etc., fără ca aceste simptome să fie considerate ca paraneoplazice, deşi în unele împrejurări şi pentru unele simptome, acest lucru s-ar putea discuta.

În anumite condiţii diareea poate fi considerată ca fiind paraneoplazică. S-a descris o diaree motorie în cancerele medulare ale tiroidei. S-a mai notat o diaree cronică în tumori ale crestei neurale.

Tumorile pancreatice neinsulinosecretante (nesidioblastoame) producătoare de gastrină pot să ducă la instalarea unui sindrom Zollinger-Ellison.

Tumorile pancreatice pot să dea şi alte aspecte clinice, ca de exemplu sindromul Verner-Morrison şi sindromul WDHA.

• *Reacţiile sarcoide paraneoplazice* sînt foarte puţin cunoscute, practic necunoscute. În ultimele decenii se studiază intens *sarcoidoza* (boala Besnier-Boeck-Schaumann), boală generală a sistemului reticulo-endotelial, o granulomatoză sistemică de etiologie şi patogenie necunoscute, avînd anumite caractere clinice, o expresie anatomopatologică unică şi acelaşi substrat biologic şi imunologic care o deosebesc de alte afecţiuni. De cele mai multe ori sînt interesaţi ganglionii limfatici ai mediastinului şi periferiei, plămînii, ficatul, splina, pielea, ochii, falangele şi glandele paratiroide. Histologic se găsesc tuberculi epitelioizi cu necroză puţin marcată sau nulă. Reacţia Kweim este adesea pozitivă, iar sensibilitatea de tip tuberculinic este adesea deprimată. Evoluţia în gene-

ral este favorabilă, spre vindecare spontană sau sub influența tratamentului.

Există și reacții sarcoide localizate, care histologic se caracterizează tot prin tuberculi epitelioizi și care înseamnă răspunsul față de anumite boli generale (tuberculoză, lepră, bruceloză etc.), tumori și limfoame maligne. În aceste cazuri se găsesc simptomele bolii ce a indus reacția sarcoidă, care este localizată.

În tumori și limfoame maligne această reacție sarcoidă este paraneoplazică.

Asocierea sarcoidozei cu o tumoare malignă este rară; împreună cu Alexandra Centea am observat peste 170 de sarcoidoze urmărite timp îndelungat și am găsit o singură asociere cu un cancer mamar. În același interval am observat trei reacții sarcoide paraneoplazice: o boală Hodgkin, un limfom malign ce au fost precedate de o reacție paraneoplazică sarcoidă, și un cancer brohopulmonar la care cele două afecțiuni au debutat concomitent.

Din cele expuse rezultă aspectul polimorf al paraneoplaziilor, ceea ce arată și dificultatea diagnosticării lor. Pentru a face diagnosticul de paraneoplazie trebuie să se întrevadă această posibilitate ori de cîte ori un sindrom nu își arată identitatea.

În unele cazuri paraneoplaziile au un tablou clinic particular, care permite diferențierea lor de sindroamele cu simptomatologie asemănătoare, dar avînd o altă origine.

În alte cazuri apariția unor sindroame (mai ales leziuni cutanate) trebuie să ducă la căutarea unei tumori maligne. În sfîrșit, în alte cazuri simptomatologia nu ne poate ajuta la elucidarea diagnosticului, și atunci numai observarea în timp permite descoperirea tumorii maligne, iar evoluția paralelă care duce la dispariția sindromului în cazul îndepărtării tumorii și a reaparației acestuia o dată cu apariția recidivelor sau metastazelor, permite stabilirea diagnosticului de paraneoplazie.

În general tratamentul paraneoplaziilor este cel al tumorii maligne, avînd drept efect atenuarea sau dispariția manifestărilor paraneoplazice. Există însă cazuri la care, în afară de tratamentul adresat tumorii și metastazelor acestuia, se aplică și un tratament patogenetic sau simptomatic care se adresează paraneoplaziei.

Bibliografie

GHERMAN GR. — Paraneoplaziile. Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1986, pg. 204.

Scanned with OKEN Scanner

IV.

MELANOMUL MALIGN (MM)

I. CHIRICUȚĂ, L. LAZĂR

1. **Epidemiologie și etiologie** — 645
2. **Biologia și istoria naturală a M.M.** — 647
3. **Probleme de histologie** — 649
4. **Forme anatomo-clinice** — 651
   4.1. Lentigo melanic malign — 651
   4.2. Melanomul malign cu diseminare în suprafață — 652
   4.3. Melanomul malign nodular — 653
   4.4. Melanomul malign acral — 653
   4.5. Forme anatomclinice cu frecvență mai redusă — 654
5. **Diagnostic** — 656
6. **Stadialitate** — 658
7. **Tratament** — 661
   7.1. Tratamentul chirurgical — 661
   7.2. Radioterapia — 664
   7.3. Chimioterapia — 667
   7.4. Imunoterapia — 668
   7.5. Relații hormonale ale M.M. în perspectiva hormonoterapiei — 669
   7.6. Hipertermia — 671
   7.7. Sinteză terapeutică — 674
8. **Prognostic** — 676
   8.1. Factorii clinici — 677
   8.2. Factorii histologici — 681

Melanomul este o boală care impresionează prin polimorfismul său evolutiv, ce merge de la o evoluție „sălbatică" (Simu G., 1978) pînă la dispariția integrală a tumorii primare. Datorită proporției reduse a supraviețuirii globale la 5 și 10 ani, unii autori au ajuns să afirme că prognosticul ar avea culoarea neagră a bolii (Dimitrescu, 1975).

Cercetări din domeniul biologiei, epidemiologiei și diagnosticul bolii au dus la elucidarea multor aspecte necunoscute, dar statisticile publicate în aceste direcții sînt uneori contradictorii.

Pe lîngă acestea, unul din motivele care au făcut ca melanomul malign să fie cea mai studiată neoplazie în ultimii 20 de ani, a fost creșterea extraordinară a incidenței acesteia. S-a calculat că aceasta se

dublează la fiecare 10 ani. Din fericire creșterea incidenței nu este urmată și de creșterea ratei de mortalitate. Se observă că în ariile de creștere maximă a incidenței, între curbele acesteia și a ratei de mortalitate, există un raport divergent (fig. IV.1); W.H.O. melanoma programme, aprilie, 1986).

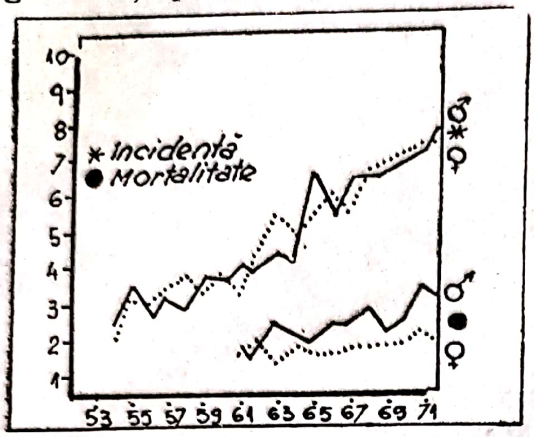


Fig. 4.1. — Variația incidenței și a ratei de mortalitate pentru melanoamele maligne cutanate în perioada 1953—1971 în Norvegia.

Din punct de vedere terapeutic, boala localizată poate fi în mare măsură controlată, control care însă dispare aproape în totalitate în cazurile cu boala diseminată.

Datele obținute pînă acum fac să se întrezărească cîteva puncte luminoase legate de diagnosticul precoce și existența unor tratamente adjuvante mai eficiente. În ceea ce privește primul aspect, educarea medicului generalist în vederea stabilirii diagnosticului precoce va face ca intervenția specialistului să ofere bolnavului o șansă mai mare de supraviețuire. Din punct de vedere terapeutic considerăm că descoperirea unor citostatice capabile să controleze boala în faza de diseminare, cum s-a întîmplat în cazul bolii Willms sau a teratoamelor testiculare neseminomatoase, ar ridica rata de supraviețuire globală la circa 90%.

*
* *

Melanomul malign a fost definit ca o neoplazie malignă a sistemului melanocitar, cel mai frecvent întîlnită pe piele, unde densitatea melanocitelor este cea mai mare. Melanocitele, celule producătoare de pigment, își au originea în tractul neural embrionar, de unde în timpul vieții intrauterine migrează la piele, tractul uveal, meninge și mucoasa ectodermică (anală, vulvară). În piele melanocitele se așază în stratul bazal al epidermei și sub acțiunea unor stimuli variați, ca de exemplu lumina solară, elaborează melanina. Sinteza de melanină are loc în melanozomi (organ intracelular al melanocitelor) unde sub influența tirozinazei tirozina este oxidată în dihidrooxifenilalanină (DOPA), iar sub influența dopachinonelor se transformă în melanină. Pigmentul este scos din celulă prin dendritele acesteia, iar prin fagocitoză este înglobat în keratinocitele din jur.

Numărul de melanocite pe suprafață cutanată este același la albi ca la negri, doar că melanocitele negrilor, ca și cele ale altor rase, secretă o cantitate diferită de melanină. Numărul melanocitelor variază la același individ în funcție de topografia tegumentului: 900/mm^2 la trunchi, 1150/mm^2 la extremități, ajungînd la 2000/mm^2 pe pielea capului.

1.

Epidemiologie şi etiologie

M.M. reprezintă 1—3% din totalitatea tumorilor maligne (Ariel, 1982, DeVitta, 1983) dînd 0,75% din totalitatea deceselor prin cancer. Între tumorile maligne cutanate are o frecvenţă de 2—7% (Belaich).

La bolnavii Institutului Oncologic Cluj-Napoca (IOCN), incidenţa acestuia este de 1,7% din totalitatea tumorilor maligne internate şi 12,8% din totalitatea tumorilor maligne cutanate.

Incidenţa variază între $0{,}1^{0}/_{0000}$ locuitori, în regiunile nordice ale globului (Ariel 1982, DeVitta 1985) şi $17^{0}/_{0000}$ în Australia, unde se semnalează cea mai înaltă incidenţă a bolii.

În 1983, mortalitatea prin M.M. în România era de $0{,}75^{0}/_{0000}$ locuitori de sex masculin şi de $0{,}91^{0}/_{0000}$ locuitori de sex feminin (Pop O. şi col., 1985).

S-a constatat că boala este mai frecventă la locuitorii din mediul rural decît la cei din mediul urban şi mai frecventă la populaţia de pe litoral comparativ cu cea domiciliată în interiorul continentului. Această distribuţie geografică corespunde ariilor diferite de expunere la radiaţia solară, radiaţie care a fost considerată ca factor etiologic principal în M.M. (Ariel, 1980, DeVitta şi col., 1985, Little, 1980, Breslow, 1979 etc.).

Cei mai mulţi epidemiologi sînt de părere că incidenţa bolii se dublează la 10—11 ani.

Boala se întîlneşte foarte rar la copii. Între 10 şi 19 ani are o frecvenţă de 2%—5% (Little, 1980), pentru ca între 40 şi 50 de ani să ajungă la 42% (I.O.C.N.).

La sexul masculin se observă o incidenţă uşor crescută faţă de sexul feminin: 1,3/1, DeVitta şi Fisher, 1976, fapt constatat şi în statistica I.O.C.N., unde incidenţa bolii la bărbaţi a fost de 52%, iar la femei de

Scanned with OKEN Scanner

48%. În Franța Dufourmantel (1979) găsește că boala predomină la femei, raportul femei/bărbați fiind de 2/1.

DeVitta și col. găsesc în 1985 că incidența bolii la cele două sexe s-a egalizat.

La negri boala se întîlnește foarte rar și se localizează în special pe zonele mai puțin pigmentate (palmă, talpă), fapt care atrage atenția asupra rolului protector al pigmentului melanic în fața acțiunii cancerigene a radiației solare.

Repartiția topografică a melanomului este în funcție de expunerea maximă la soare. La femei, unde obiceiurile vestimentare lasă aproape permanent descoperite gambele și antebrațele, frecvența cea mai mare a bolii se găsește în aceste regiuni, pe cînd la bărbați, unde de obicei trunchiul este descoperit, mai ales în timpul lucrărilor agricole, frecvența cea mai mare a bolii se găsește aici.

Din punct de vedere etiologic la aproximativ 75% din bolnavi se constată preexistența de lungă durată a unei leziuni pigmentate pe locul actualului melanom.

Dintre nevi se pare că cei congenitali suferă cele mai frecvente transformări maligne; de aceea Dubreuilh (cit. Ariel) i-a numit „melanoame precanceroase circumscrise".

Potențialul de transformare malignă a nevilor congenitali a fost estimat între 5 și 20% (Metcalf, 1985).

Pentru declanșarea transformării maligne a nevilor, precum și pentru apariția „de novo" a melanomului malign este necesar să se întrunească unele condiții de mediu extern sau intern. Între primele, cel mai frecvent factor incriminat în etiologie îl constituie expunerea la radiația solară. S-a constatat că din lumina solară, radiația ultravioletă dă cel mai frecvent leziuni melanice. În același timp s-a constatat (Lee și col. cit. Ariel, 1982) că, pe lîngă acțiunea directă asupra tegumentului, sub influența razelor solare, în zonele de expunere apare un „factor de eliberare solară" (solar releasing factor), care pătrunzînd în circulația generală, sub influența unor dominante genetice, devine factor melanogenetic. Prezența acestui factor explică apariția melanoamelor pe zonele neexpuse soarelui (mucoase, zone cutanate permanent acoperite).

Lancaster (cit. Mastrangelo, 1985) a descris efectul latitudinii geografice asupra incidenței și mortalității prin melanom malign; el a constatat că incidența crește pe măsură ce ne apropiem de ecuator.

Un rol important în apariția M.M. îl are timpul de expunere la radiația solară, precum și intensitatea acesteia.

Rolul traumatismului mecanic în etiologia melanomului malign este încă neclar. În ceea ce privește intervenția *factorilor hormonali*, s-a demonstrat că femeile au un prognostic mai bun decît bărbații. De asemenea s-a constatat că femeile care au folosit timp îndelungat anticoncepționale hormonale pe cale orală au o incidență mai crescută de melanom malign decît cele din grupul de control (McCarty, 1980).

Prezența melanomului malign la familiile bolnavilor a fost întîlnită între 0,4% și 12,3% din bolnavii (Mastrangelo, 1985). Moseley (1980) arată că în Australia, țara cu cea mai mare incidență a MM, melanomul familial este cu 11% mai frecvent decît la restul populației. La acești bolnavi există un risc mai mare de apariție a melanoamelor multiple.

2.

Biologia şi istoria naturală a M.M.

Originea melanocitului în creasta neurală, precum şi depistarea prin teste histochimice în celula melanică malignă a unor amine capabile de decarboxilare au făcut ca melanomul malign să fie încadrat în categoria tumorilor derivate din sistemul APUD (Amino Precursor Uptake Decarboxilation = Precursor aminic capabil de decarboxilare). În sprijinul originii în sistemul APUD vine şi observaţia existenţei de melanoame metastatice în lipoame. Lucrul pare curios la o tumoare cu diseminare principal sangvină, ştiut fiind că lipoamele sînt slab vascularizate. Explicaţia ar putea fi dată de faptul că atît MM primare, cît şi metastazele lor secretă unele substanţe lipogenetice care stimulează apariţia unor lipoame noi sau creşterea rapidă a unor lipoame preexistente. Între aceste substanţe se înscrie insulina sau substanţele insulin-like (Mann şi col., 1984).

Modalitatea de dezvoltare a melanomului cu origine în creasta neurală ar putea fi reprezentată astfel (fig. IV.2):

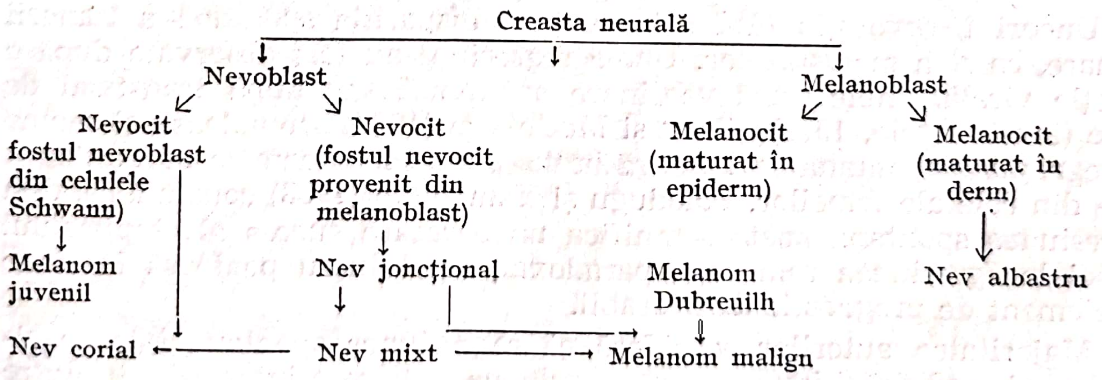


Fig. IV. 2. — Modul de dezvoltare a celulelor nervice şi a melanomului (Debois, 1984)

Scanned with OKEN Scanner

Melanomul malign își are celulele de origine situate fie în zona de joncțiune dintre derm și epiderm, fie în derm. Leziunile cu celule de origine în zona joncțională sînt: nevul joncțional și mixt, lentigo malign. Din aceste melanocite pot să apară și așa-numitele melanoame „de novo", neoplazii fără un precursor evident.

Clarck (cit. Eberhard 1980) afirmă că transformarea malignă a nevilor se poate desfășura în trei intervale de timp; un prim interval, scurt, cu durată de sub 2 ani, un altul de durată medie, care se întinde pe o perioadă de la 2 pînă la 20 de ani și o a treia perioadă, lungă, de peste 20 de ani.

La rîndul său MM constituit are două faze de creștere: una radiară, în planul orizontal al tegumentului și o alta verticală (Moseley, 1980). În timpul fazei de creștere radiară membrana bazală rămîne intactă; se observă o bogată infiltrație limfocitară peritumorală, leziunea putînd stagna în evoluție cîțiva ani, fără să apară metastazele. În faza de creștere verticală au loc transformări intralezionale cum ar fi creșterea populației celulare, cu diminuarea infiltrației limfocitare perilezionale, perforarea membranei bazale cu pătrunderea celulelor tumorale în circulație și apariția metastazelor. Metastazarea melanomului malign se face pe cale limfatică și hematogenă. Separarea acestor două principale căi de metastazare este pur didactică, deoarece între ele există numeroase conexiuni, care le face inseparabile (Weiss și Gilbert, 1982).

TABELUL IV.I

Frecvența metastazelor în MM (Petel cit. Dubois 1984)

Principalul organ în care metastazează MM este ganglionul limfatic din stația loco-regională

Ganglioni limfatici	73,6%
Plămîn	61,3%
Ficat	58,3%
Creier	54,6%
Schelet	48,6%
Suprarenale	46,8%
Tract gastrointestinal	43,5%
Piele	10,6%

Uneori în evoluția MM s-a observat dispariția spontană a tumorii primare, ca și a metastazelor. Unele regresiuni au fost observate după o infecție virală, altele după vaccinare antirabică sau după transfuzii de sînge (Mastrangelo, 1979), Shaw și McGovern (1980) semnalează că semne de regresiune spontană se observă la 43% din melanoamele bărbaților și 29% din cele ale femeilor. Paladugu și Yamamoto (1983) constată că, deși regresiunea spontană poate semnifica un oarecare succes al răspunsului gazdei la agresiunea tumorală, paradoxal, acest lucru poate să însemne un element de prognostic defavorabil.

Majoritatea autorilor consideră că regresiunea spontană este rezultatul unei modificări imune sau umorale, ca urmare a interacțiunii dintre gazdă și tumoare (Paladugu, 1983; Simu, 1978).

3.

Probleme de histologie*

Melanomul malign poate surveni în două condiții esențiale:
a. tardiv, în pielea sănătoasă sub formă de nev displazic, pigmentat sau acrom, și
b. pe un nev preexistent congetinal, în marea majoritate nev joncțional.

Trăsătura histologică cea mai caracteristică a MM este marea variabilitate a morfologiei și aranjamentelor celulare. Celulele tumorale pot să aibă 3 aspecte principale:

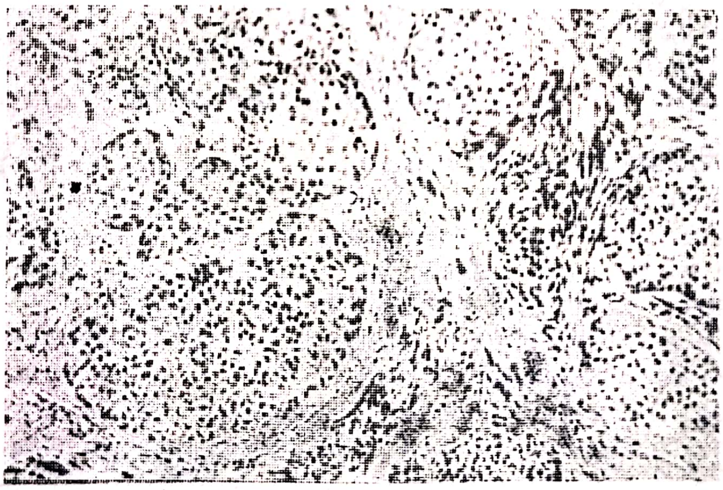


Fig. 4.3. — Melanom malign cu celule epitelioide (Zeiss × 125)

* Material furnizat de dr. Natalia Galatâr, șefa laboratorului de morfologie a IOCN.

— Celule epitelioide voluminoase, rotunde sau cuboidale, cu citoplasma eozinofilă, inconstant plină de granule fine, rareori grămezi mari de melanină, care uneori pot masca nucleul voluminos (fig. IV.3).

— Celulele fuziforme alungite, uneori cu prelungiri foarte lungi, avînd adesea un aspect pseudosarcomatos (fig. IV.4).

— Celule mici, cu aspect și volum asemănător celor din nevii benigni (fig. IV.5).

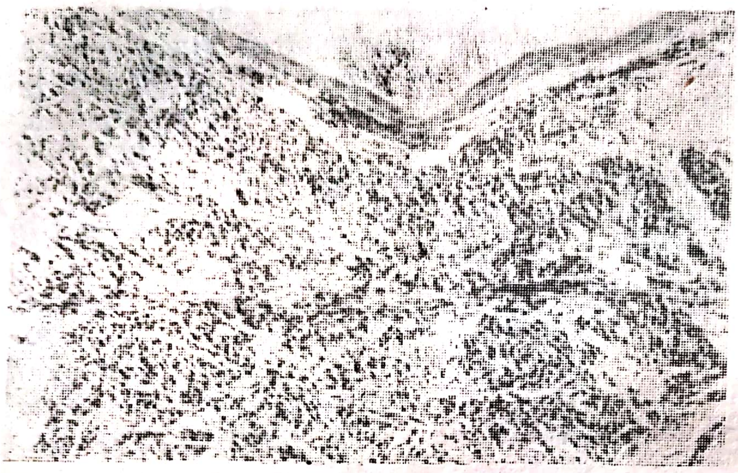


Fig. IV.4. — Melanom malign cu celule fuziforme (Zeiss X 125).

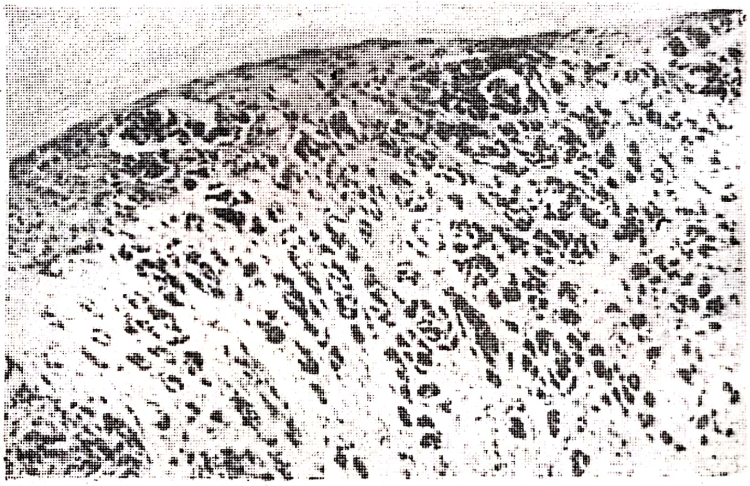


Fig. IV.5. — Melanom malign cu celule nevice (Zeiss × 125).

Pe lîngă aceste tipuri celulare se mai întîlnesc, în proporții variabile, celule gigante, mononucleate, mai rar multi- sau binucleate.

Gruparea celulelor tumorale poate fi extrem de variată: sub formă de cuiburi de dimensiuni diferite și contururi neregulate, sub formă alveolară acinoasă, fasciculată sau în vîrtejuri.

Indivizii purtători de nevi, displazici și cu antecedente familiale de melanom, trebuie examinați o dată la 6 luni; orice leziune suspectă va trebui excizată, deoarece la aceste persoane riscul de dezvoltare în timp a unei leziuni maligne este mare. La purtătorii de nevi diplazici fără antecedente familiale, riscul de dezvoltare a malignității este incert.

Riscul de transformare malignă este mai mare la nevii congenitali giganți cu diametru de peste 20 cm. Aceștia se pot maligniza în proporție de 5% pînă la 20%. Se recomandă ca aceste leziuni odată diagnosticate să fie excizate (Mastrangelo, 1985).

4.

Forme anatomo-clinice

În prezent s-a codificat următoarea clasificare clinică și morfopatologică (tabelul IV.II).

TABELUL IV.II

Formă anatomo-clinică	Incidență %	Localizare predominantă	Vîrsta medie de apariție	Predilecție de sex	Durata evoluției
Lentigo malign	7,5	Suprafețele expuse la soare	70 ani	Nu are	5—15 ani
Melanom malign cu extensie în suprafață	77,1	Toate zonele	56 ani	Femei pe mîini Bărbați pe picioare	1—5 ani
Melanom malign nodular	15,4	Toate zonele	49 ani	Nu are	luni 2 ani
Lentigo malign acral	1—3	Palmă, talpă, subungial	58 ani	Femei	În medie 32 de luni

Forme anatomo-chimice ale melanomului malign.
(Tabelul a fost alcătuit pe baza materialelor prezentate de DeVitta (1976), Duboise (1984), Costanzi (1984) și Briggs (1985).

4.1.
Lentigo melanic malign

Elementul caracteristic al leziunii îl constituie prezența difuză, printre celulele normale ale stratului bazal al dermului, a melanocitelor maligne pleomorfe (DeVitta, 1976). Localizarea predilectă este pe tegumentul

constant expus la soare (față, gît, mîini). Macroscopic arată ca o leziune cu suprafața plată, de culoare între brun închis și negru, bine delimitată, cu diametrul între 1 și 4 cm. Uneori, în jurul leziunii primare se pot observa zone hipopigmentare, expresie a fenomenelor de regresiune spontană.

Evoluția letigoului malign este de lungă durată, avînd cel mai bun prognostic din toate formele de MM.

Faza curabilă corespunde histogenetic perioadei de dezvoltare radială, care durează, în medie, 10 ani. După acest interval se instalează perioada de dezvoltare pe verticală, care clinic se manifestă prin apariția unor plăci sau noduli ce își dublează dimensiunile la intervale foarte scurte de timp (luni), comparativ cu evoluția anterioară. Bolnavii remarcă schimbarea culorii leziunii, în care unele zone devin palide, pe cînd altele își accentuează culoarea.

4.2.
Melanomul malign cu diseminare în suprafață

Este forma anatomo-clinică cel mai frecvent întîlnită, avînd o incidență de 77% printre MM. Vîrful incidenței se află în al 5-lea deceniu de viață. Distribuția pe sexe este aproximativ egală, doar că se observă o frecvență mai mare pe cap, gît și trunchi la bărbați, pe cînd la femei predomină localizarea de pe membrele inferioare. La ambele sexe, cea mai frecventă localizare este pe spate, însumînd 30% din totalitatea melanoamelor maligne cu diseminare în suprafață (Moseley, 1980). Această formă de MM se întîlnește pe suprafețele expuse la soare, ca și pe cele acoperite, de asemenea pe mucoasele cavității orale, nazo-faringelui, vulvei, vaginului, penisului și canalului anal.

Macroscopic arată ca o leziune adesea elevată, cu un diametru de 2—4 cm pe a cărei suprafață se vede o combinație de culori de la cafeniu-roșcat, maro, pînă la negru. La palpare se poate depista o ușoară infiltrare a țesuturilor subiacente.

Se presupune că leziunea provine dintr-un nev congenital sau dobîndit.

Wick și col. (1980) consideră că între dimensiunea leziunii cutanate și nivelul invaziei în profunzime, există un raport direct proporțional. Astfel, leziunile de pînă la 1,5 cm diametru corespund nivelului II de invazie, pe cînd cele de peste 2 cm corespund cel mai frecvent nivelului V de invazie.

Evoluția leziunii înainte de apariția metastazelor poate să dureze între 1 și 12 ani (Mastrangelo, 1985), perioadă în care recunoașterea și extirparea leziunii duce la vindecări complete. Recidiva postoperatoare în această fază este mai mică de 5%. Aspectele clinice care sugerează trecerea în faza de invazie a melanomului malign cu diseminare în suprafață, și care se suprapun cu cele ale transformării maligne a unui nev pigmentar, pot fi recunoscute deja la leziunile de 5 mm. Culoarea maro sau neagră, care domină leziunile neinvazive, începe să „pălească"; leziunea din plană devine nodulară, iar rata de creștere se accelerează comparativ cu perioada premergătoare, ajungînd de la ani, la săptămîni.

În acest moment suprafaţa nodulului tumoral, din rugoasă devine netedă, catifelată, iar culoarea poate avea diferite nuanţe, care-i conferă caracterul „tigrat". De multe ori faza de invazie se asociază cu apariţia ulcerării sau sîngerării leziunii primare. Această fază se asociază cu nivelele de invazie profundă (III, IV, V); de aceea prognosticul devine foarte rezervat. Metastaza se întîlneşte la 35—85% din cazuri (Mastrangelo, 1985).

4.3. Melanomul malign nodular (MMN)

Ca sinonim se mai întîlneşte termenul de *melanom polipoid* şi însumează circa 10—15% din totalitatea MM (Moseley, 1980). Cel mai frecvent se întîlneşte pe trunchiul bărbaţilor; Mastrangelo afirmă că raportul frecvenţei pe sexe este de 2 : 1 în favoarea bărbaţilor. Repartiţia topografică nu depinde de expunerea la radiaţia solară, leziunea putînd fi întîlnită atît pe zonele expuse radiaţiei solare, cît şi pe cele acoperite, de asemenea şi pe mucoase.

Macroscopic se constată o formaţiune tumorală nodulară, fără halou pigmentar. Potrivit descrierii făcută de Dimitrescu A. (1975) leziunea este: „variabilă ca formă şi dimensiuni, rotundă, hemisferică, proeminentă, de formă neregulată, polilobată, uneori cu bază de implantare mai îngustă".

Culoarea tipică este albastru închis sau negru, adesea poate fi însă şi amelanotic (Moseley, 1980). Omogenitatea culorii variază, mai ales la cazurile cu evoluţie rapidă, cînd suprafaţa melanomului devine „tigrată".

Baza tumorii este regulat infiltrată, de obicei limitată la suprafaţa de implantare. Deşi în mod obişnuit MMN nu evoluează spre ulcerare, după traumatisme sau infecţii secundare suprafaţa lui devine discontinuă, apare sîngerarea, iar pansamentul aplicat pe plagă poate fi „pătat" de zone mai negre. La aceste ultime cazuri, tumoarea poate fi înconjurată de un halou inflamator de intensitate şi dimensiune variabile (Longhin, cit. Dimitrescu, 1975).

4.4. Melanomul malign acral

4.4.1. Melanomul subunghial

Melanomul subunghial debutează sub forma unei pete pigmentate melanic care impregnează matricea unghiei omogen sau sub formă de straturi longitudinale. În acest stadiu melanomul poate fi confundat cel mai frecvent cu hematomul subunghial. Diferenţierea se face prin modul de migrare a petei colorate; în cazul melanomului pata colorată se întinde progresiv către extremitatea cranială, persistînd pe locul unde a

apărut, pe cînd în cazul hematomului, pata migrează spre extremitatea liberă a unghiei. Cei mai mulți bolnavi cu melanom subunghial se prezintă la medic pentru apariția unor striuri subunghiale, fără un istoric de leziune pigmentată preexistentă. De obicei atrag atenția că leziunea a apărut după un traumatism. Simptomatologia în această etapă cuprinde durere, disconfort, deformarea unghiei, scurgere seroasă sau sîngerîndă din patul unghial sau din țesuturile din jur. Bolnavii se prezintă tîrziu la medic, durata medie a întîrzierii fiind de 2 ani (Briggs, 1985). La majoritatea acestor bolnavi, se găsesc în antecedente tratamente adresate traumatismului. Datorită întîrzierii diagnosticului metastazele ganglionare se întîlnesc la aproximativ 1/3 din bolnavii diagnosticați. În prezența acestei simptomatologii de graniță, Hutchinson recomandă încă în 1886 (cit. Briggs 1985): „marginea inflamată a unghiei va fi atent observată, pentru a depista o linie fixă de culoarea neagră a cărbunelui".

Nu este mai puțin adevărat că aproximativ 1/3 din melanoamele subunghiale sînt amelanotice, ceea ce pune mari probleme de diagnostic. Diagnosticul diferențial acoperă o arie foarte largă de leziuni ale patului unghial, începînd de la hematom, granulomul piogenic, paronichia, pînă la nevii benigni. Pentru diferențierea acestora, singura metodă eficientă este biopsia. Aceasta trebuie să includă și o zonă din porțiunea proximală a matricei (Clark și col., 1979, cit. Briggs, 1985), pe lîngă întreaga unghie și patul acesteia pînă la periost.

În cadrul melanoamelor acrale se constată o diferență semnificativă a supraviețuirii în funcție de localizare. Sydney Melanoma Unit (cit. Briggs) raportează o supraviețuire la 5 ani de 83% pentru melanoamele subunghiale, pe cînd pentru cele plantare doar de 42%.

4.5.
Forme anatomo-clinice cu frecvență mai redusă

Între acestea se descrie MM cu tumoare primară necunoscută, care se manifestă la prima examinare prin metastazele ganglionare sau la distanță și melanomul acromic.

4.5.1.
MM cu tumoare primară necunoscută

MM cu tumoare primară necunoscută are o frecvență ce variază între 2,4% (Pack cit. Baab, 1975) și 8,1% (Lopez și col., 1982). Deși în momentul examinării în afară de metastază de cele mai multe ori ganglionară, nu se depistează alte leziuni, mulți bolnavi (82%, Lopez) recunosc în antecedente existența undeva pe corp a unei mase tumorale de mici dimensiuni sau a unei pete pigmentare extirpate.

Supraviețuirea la 5 ani a cazurilor de MM cu tumoare primară necunoscută este de 13% (Lopez și col., 1982).

4.5.2.
Melanomul acromic

Melanomul acromic, cunoscut și sub numele de leucosarcom sau melano-epiteliom, apare de obicei la adult, în pielea sănătoasă. Localizarea de elecție este la tălpi, unde poate lua aspectul de hipercheratoză circumscrisă. Modificările care sugerează diagnosticul de melanom sînt: apariția de fisură și ulcerații prin care se exteriorizează muguri cărnoși roșii, umezi, umezeală datorită unei secreții seroase sau sîngerînde, care poate proveni și de la un țesut de granulație. Din cauza apariției în țesut sănătos, a evoluției rapide, precum și a aspectului clinic înșelător, melanomul acromic face ca de cele mai multe ori bolnavul să se prezintă la medic în faza metastazelor. Nu este mai puțin adevărat că melanomul acromic este aproape imposibil de diagnosticat. Degas (cit. Dimitrescu 1975) consideră că erorile de diagnostic ajung la 95% din cazuri. Pentru evitarea acestora, singura conduită preventivă este practicarea unei biopsii, în cazul unor leziuni cu evoluție trenantă și rebele la tratamentul clinic.

5.

Diagnostic

Una din caracteristicile clinice ale MM este rata crescută de eșec a diagnosticului pozitiv. Marea discrepanță dintre diagnosticul stabilit și cel real, ce variază între 30% și 50% (Dimitrescu, 1975) este urmarea polimorfismului său evolutiv. Latența îndelungată a evoluției unui nev pigmentar, simptomatologia aproape inexistentă a unui MM apărut în pielea sănătoasă (între 20 și 40% din toate MM), sau debutul acromic al melanomului (aproximativ 10% din cazuri) face ca, de multe ori, diagnosticul clinic să fie eronat. Un element esențial în ameliorarea ratei de supraviețuire este diagnosticul precoce al malignizării nevilor.

Depistarea unei leziuni maligne în faza incipientă, în cazul nostru un melanom nu mai gros de 0,75 mm și excizia acesteia duce la o rată de supraviețuire la 5 ani de 90%. În ceea ce privește diagnosticul de malignizare a nevilor melanici Evans și Miller (1986) propun o formulă mnemotehnică: ABCD, abrevierea celor mai importante semne de malignizare:

A. Asimetria, trecerea spre malignizare a unui nev melanic face ca imaginea de ansamblu a leziunii să capete un caracter simetric față de axele longitudinale și orizontale.

B. (Border = contur): iregularitatea conturului apărută ca urmare a migrării melanocitelor de la tumoarea primară în țesuturile de vecinătate.

C. Culoarea nevilor începe să-și piardă uniformitatea, suprafața leziunii căpătînd un aspect „tigrat".

D. Diametrul, după o lungă perioadă în care dimensiunile nevului au rămas neschimbate, brusc începe să crească rapid (în general o leziune benignă nu depășește 6 mm în diametru).

Dimitrescu (1975) oferă mai multe elemente de diagnostic precoce al transformării maligne a nevilor pigmentari prin constatarea a două grupe de semne:

a) *Semne minore:* accentuarea pigmentației, infiltrarea bazei, modificări ale suprafeței (din mată-rugoasă, devine netedă-lucioasă), apariția unui halou pigmentar, apariția unor semne subiective (bolnavul își „simte leziunea"); prurit, discrete arsuri, jenă locală;

b) *Semne majore:* creșterea rapidă, ulcerare, sîngerare, apariția crustelor ușor decapabile.

Între metodele paraclinice de diagnostic, biopsia ocupă locul principal. Aceasta poate constitui și prima modalitate terapeutică. Cea mai recomandabilă formă de biopsie este cea excizională, în care, pe lîngă îndepărtarea întregii tumori, se extirpă și o mică porțiune din țesutul celular subcutanat. Acest lucru va permite anatomopatologului să stabilească corect microstadialitatea. Pentru leziunile mai mari de 2 cm, ca și pentru MM ale feței poate fi indicată și biopsia incizională, deoarece conceptul potrivit căruia aceasta a fost acuzată de înrăutățirea evoluției bolii, nu a fost verificat de practică. Biopsia incizională trebuie executată din porțiunea de leziune care apare cea mai neregulată și mai pronunțată. În ea se va include și o porțiune de țesut normal adiacent.

În privința diagnosticului diferențial, clinicianul va trebui să rezolve trei mari probleme (Mastrangelo, 1985):

- să diferențieze melanomul cu dezvoltare superficială de nevii dobîndiți, keratozele seboreice pigmentate, carcinoamele bazocelulare pigmentate,
- să diferențieze melanomul nodular de hemangiom, nevul Spitz sau de dermatofibrom,
- să diferențieze melanomul subunghial de hematom.

Scanned with OKEN Scanner

6.

Stadialitate

La ora actuală clasificarea preterapeutică cel mai frecvent utilizată este cea adoptată de UICC și într-o mai mică măsură cea propusă de MD Anderson Hospital (tabelul IV.III).

TABELUL IV.III

Clasificarea UICC

A. Stadiul I*	Tumoare primară localizată cu satelitoză pînă la 5 cm de tumoarea primară
Stadiul II	Apare invadarea ganglionilor limfatici regionali cu sau fără metastaze în tranzit
Stadiul III	Melanom diseminat la limfoganglionii situați la distanță de stația regională)
B. Stadiul 0	Melanom superficial
Stadiul I	Este prezentă numai tumoarea primară
I A	Tumoarea primară intactă;
I B	Tumoarea primară excizată;
I C	Tumori primare multiple.
Stadiul II	Recidive locale sau leziuni satelite. Toate leziunile satelite sînt localizate la maximum 3 cm de tumoarea primară.
Stadiul III	Metastaze regionale
III A	Metastaze tisulare situate la cel mult 3 cm de tumoare;
III B	Metastaze ganglionare;
III C	Metastaze tisulare și ganglionare
Stadiul IV	Metastaze la distanță

* Rosenberg (1976) a împărțit stadiul I în I (cel descris) și IA în care adună cazurile cu tumoare primară tratată, dar la care a apărut recidiva locală.

Clasificare stadială a M M(A = a UICC; B = a Spitalului M.D. Anderson-Huston, Texas (Moseley, 1980).

În 1982 Feun şi col. introduc în această clasificare categoriile IV A şi IV B. În stadiul IV A se încadrează cazurile ale căror metastaze au fost îndepărtate chirurgical, iar bolnavul, din punct de vedere clinic nu mai are semne de boală. Stadiul IV B cuprinde cazurile la care boala metastatică a reapărut. Semnificaţia ultimelor două stadii este mai mult prognostică; bolnavii din stadiul IV A pot supravieţui peste 1 an, în schimb cei din stadiul IV B rareori ajung la 6 luni.

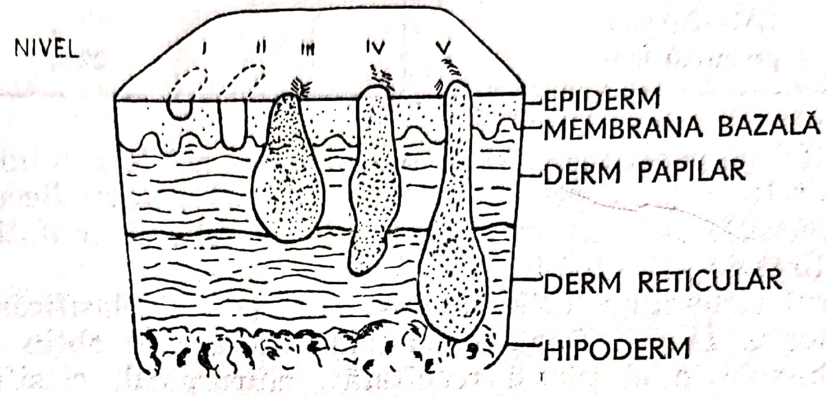


Fig. IV.6. — Clasificarea histologică Clark.

Cele mai apropiate de realitatea prognostică sînt însă clasificările postoperatorii, care se bazează pe aspectele de invazie locală în profunzime ale tumorii primare, aspecte ce nu pot fi puse în evidenţă decît histologic. Astfel, Clark introduce clasificarea bazată pe nivelul de profunzime al invaziei dermului (fig. IV.6). Nivelul I este considerat ca fiind melanomul „în situ", localizat în epiderm, deasupra membranei bazale, motiv pentru care se recomandă ca tratamentul acestuia să constea în excizia biopsiei, fără extinderea în suprafaţă sau profunzime a marginilor de siguranţă.

Cînd melanomul pătrunde prin membrana bazală, ajungînd în stratul dermal papilar, tumoarea este clasificată în nivelul Clark II. Cînd celulele tumorale ajung la limita dintre stratul papilar şi cel reticular, tumoarea este încadrată în nivelul Clark III. Nivelul Cark IV corespunde invadării stratului reticular, iar nivelul Clark V, pătrunderea în grăsimea subcutanată.

Practica a arătat însă că pentru acelaşi nivel Clark, prognosticul variază de la bolnav la bolnav. Pornind de la această observaţie, Breslow (1970) constată că pentru acelaşi nivel de invazie Clark, există tumori cu diverse grosimi. Montînd un micrometru special la ocularul microscopului, dispozitiv fără de care nu se poate face măsurarea, autorul introduce în practică o nouă clasificare histologică a MM. Aceasta constă în măsurarea grosimii invaziei tumorale în mm după ce aceasta a pătruns prin membrana bazală. Astfel, s-a constatat că rata de metastazare a ganglionilor loco-regionali variază în funcţie de grosimea tumorii primare, în cadrul aceluiaşi stadiu clinic (tabelul IV.IV).

Atragem atenţia că aprecierea prognosticului se face corect numai prin asocierea celor două clasificări histologice (Clark şi Breslow) deoarece grosimea dintre două straturi dermice variază în funcţie de relieful

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IV.VI

Rata de metastazare a MM stadiul clinic I în ganglionii regionali în funcție de grosimea tumorii primare (Clinica Erlangen, citat Căpușan 1981)

Grosimea tumorii primare	Rata de metastazare în ganglionii regionali
sub 0,75 mm	0
0,76–1,5 mm	9%
1,51–3,0 mm	15%
peste 3,0 mm	22%

acestora, astfel că pentru același nivel Clark pot exista grosimi diferite de țesut invadat tumoral. Practica a demonstrat că pentru fiecare mm de grosime tumorală, rata de metastazare în ganglionii limfatici regionali diferă, menținîndu-se totuși în același nivel Clark.

În cadrul sistemului TNM au fost adăugate și clasificările Clark și Breslow (tabelul IV. V). Deoarece datele necesare se obțin numai după examenul histologic al piesei recoltată chirurgical, clasificarea TNM acceptată în MM este cea postterapeutică (p).

TABELUL IV.V

Clasificarea TNM postterapeutică (pTNM) abordată în 1978

Categoria T (p)	Descriere	Nivel Clark
pT	Tumoarea primară	
pTIS	Hiperplazie melanocitară atipică	I
pT_0	Nu se evidențiază tumoarea primară	
pT_1	Tumoarea invadează dermul papilar și/sau are o grosime egală sau mai mică de 0,75 mm	II
pT_2	Tumoarea se extinde la, dar nu invadează dermul reticular și/sau între 0,76 și 1,50 mm	III
pT_3	Tumoarea invadează dermul reticular și are o grosime între 1,5 și 3,00 mm	IV
pT_4	Tumoarea invadează țesutul subcutanat și/sau are o grosime mai mare de 3,00 mm.	V

7.

Tratament

Principial MM beneficiază de toate procedeele terapeutice folosite în oncologie. Eficacitatea lor este însă diferită (tabelul IV. VI).

TABELUL IV.VI

Modalități terapeutice folosite în melanomul malign

1. Chirurgia oferă în prezent cele mai bune rezultate (Boduruth, 1982)
2. Radioterapia se folosește ca tratament adjuvant; pentru formele de lentigo melanic malign poate fi folosită și ca tratament primar (Garwood, 1983)
3. Imunoterapia dă rezultate contradictorii (Rosato și col., 1979)
4. Chimioterapia, în special cea în care se asociază mai multe droguri are deocamdată un mare grad de incertitudine, ea rămînînd apanajul fazelor avansate de boală (Luce, 1972; Moseley, 1980)
5. Hormonoterapia, deocamdată în faza de tatonare, are indicație în cazurile la care au fost puși în evidență receptori hormonali pozitivi (Creagan, 1980).
7. Hiperternia

7.1.
Tratamentul chirurgical

7.1.1.
Tratamentul chirurgical al tumorii primare

Cu toate că este cel mai eficient tratament al MM, rezultatele de lungă durată, cînd boala depășește stadiul I sînt sărace (Rosenberg, 1976; Roses, 1979; Margolese, 1983; Davis, 1972 etc.).

Intenţia de radicalitate a tratamentului chirurgical se adresează tumorilor din stadiile I şi II. Cazurile de stadii mai avansate beneficiază de exereza chirurgicală numai în scop paliativ.

Reducerea ratei de recidivă locală a bolii trebuie să fie scopul permanent al chirurgului. Cu toate că se consideră în unanimitate că recidiva locală este efectul unei excizii incomplete în suprafaţă şi profunzime, nu există încă o părere unanim acceptată cu privire la limitele marginilor de excizie.

Pentru a asigura maximum de securitate bolnavului, trebuie respectate cîteva reguli în ceea ce priveşte anestezia şi excizia tumorii primare. Practica a demonstrat că anestezia prin infiltraţie locală trebuie evitată, deoarece s-a constatat că distensia hidraulică a tumorii poate să constituie un factor de diseminare, dată fiind aderenţa redusă la tumoare a celulelor periferice. De aceea sîntem adepţii anesteziei generale sau loco-regionale, la distanţă de tumoare. În privinţa exciziei preferăm bisturiul electric, avînd grijă ca leziunea melanică să nu fie distrusă prin electrocoagulare.

Pornindu-se de la noile constatări în ceea ce priveşte biologia tumorală s-a ajuns la concluzia că limita de siguranţă a exciziei trebuie individualizată în funcţie de factori locali şi generali (Rosato, 1981; Davis 1972; Stehlin, 1985), variind în general între 3 şi 9 cm de la marginea tumorii primare.

Tipul leziunii: În MM nodular se recomandă o margine de incizie mai mare decît în celelalte forme clinice, acesta avînd o malignitate exprimată.

Profunzimea penetraţiei şi/sau grosimea tumorii primare: Cu cît acestea au cifre mai mari, supravieţuirea la 5 ani se reduce; de asemenea se observă o diferenţă marcată a supravieţuirii diferitelor forme anatomo-clinice din aceeaşi grupă de invazie.

TABELUL IV.VII

Corelaţia dintre nivelul de invazie şi supravieţuire la 5 ani în funcţie de tipul MM (Mc Govern)

Nivelul invaziei	Supravieţuire la 5 ani	
	MM cu diseminare în suprafaţă	MM nodular
II	81%	86%
III	65%	59%
IV	56%	45%
V	50%	23%

Analizînd datele din literatură, Morton (1984) consideră că pînă la recunoaşterea unanimă a unor limite optime de excizie se poate folosi următorul îndreptar terapeutic, bazat pe combinarea celor două concepţii de clasificare, Clark şi Breslow.

a. Nivel Clark I sau hiperplazie melanocitară atipică: excizie 1 cm de marginea macroscopică a tumorii (zona de securitate).

b. Nivel Clark II sau III, cu tumoarea avînd o grosime de mai puţin

de 0,65 mm; excizie la 2—3 cm de marginea macroscopică a tumorii; nu este necesară excizia fasciei.

c. Nivel Clark III și grosimea tumorii mai mare de 0,65 mm; și tumori cu nivel IV și V; excizie largă la 3—6 cm de marginea macroscopică a tumorii, incluzînd și fascia subcutanată.

Un studiu randomizat al W.H.O. Melanom Group și publicat în august 1986 la al 14-lea Congres Internațional de Oncologie (Budapesta) ajunge la concluzia că pentru melanoamele din st I cu o grosime sub membrana bazală de mai puțin de 2 mm, marginea de excizie în țesut sănătos poate să nu depășească 1 cm lateral, iar în profunzime pînă la fascia musculară. Trebuie subliniat însă faptul că acest tip de leziune este forma incipientă a bolii, aflată în faza strict locală.

În cazul în care datele nu pot fi obținute prin examen histologic ne raliem părerii lui McGovern, care arată că „un MM este corect excizat atunci cînd marginile tumorii nu pot fi saturate și este nevoie de plastie".

Localizarea tumorii: în cazul tumorilor localizate la față, din considerente estetice se consideră suficientă o margine de excizie de 3 cm (Moseley, 1980). Localizarea pe trunchi nu are un prognostic prea favorabil; de aceea se recomandă ca excizia să se facă în limite maxime (5—6 cm) (Ariel, 1982).

Sexul se consideră că la femei există o malignitate mai redusă a bolii; de aceea marginile de excizie pot să fie mai economice (Bloin și col., 1983).

În cazul *tumorilor ulcerate* excizia va fi mai largă decît pentru o tumoare cu același nivel de invazie dar cu suprafața intactă.

Profunzimea exciziei are o importanță egală cu cea a lărgirii ei. Cu toate că limfaticele nu pătrund prin fascie (Moseley), profunzimea exciziei trebuie să o includă și pe aceasta, pentru a evita lăsarea pe loc a unor depozite tumorale pătrunse profund în limfaticele subcutanate și ajunse perifascial. Un alt beneficiu al extirpării fasciei este faptul că plastiile de piele liberă despicată evoluează mai bine cînd sînt așezate direct pe musculatură, decît pe fascie.

În cazul melanoamelor subunghiale se recomandă amputația în spațiul interfalangian proximal.

7.1.2.
Atitudinea chirurgicală față de ganglionii limfatici regionali

Necesitatea extirpării ganglionilor limfatici regionali este unanim admisă. Problema care suscită multe discuții este a momentului intervenției chirurgicale, la bolnavii din stadiul I de boală. Susținătorii limfadenectomiei „profilactice" aduc argumentul invaziei microscopice a ganglionilor, invazie care în literatură variază între 4% și 89%, în funcție de nivelul de profunzime al invaziei tumorale (tabelul IV.VIII).

Grosimea tumorii primare se dovedește cel mai important factor în apariția metastazei ganglionare microscopice. Roses și col. (1985)

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IV.VIII

Incidența invaziei microscopice a ganglionilor limfatici în MM stadiul I clinic în funcție de nivelul invaziei în profunzime

Autori	Nivel de invazie (Clark)			
	II	III	IV	V
Breslow (1976)	4%	33%	62%	78%
Wanebo (1975) (cit. Kara)	5%	4%	23%	75%
Das Gupta (1977) (cit. Căpușanu	9%	41%	74%	89%
Moseley și Morton (1977)	—	29%	42%	58%

constată că aceasta crește de la 5% pentru tumorile între 0,6 și 2,00 mm pînă la 39% pentru tumorile de peste 3,00 mm grosime.

Studiile statistice au arătat că limfadenectomia profilactică ameliorează supraviețuirea la cazurile cu tumori al căror nivel de invazie în profunzime este III, IV și V sau cu grosimea între 1,00 și 4,00 mm (Humphrey, 1981). Astfel, Ariel (1982) constată că la bolnavii cu MM ale trunchiului în stadiul clinic I, apare o diferență semnificativă a ratei de supraviețuire la 10 ani pentru bolnavii la care s-a făcut limfadenectomia profilactică, față de cei fără intervenție: 38% și respectiv 23%.

Din datele prezentate rezultă că aspectul profilactic al limfadenectomiei, ca și al dimensiunii marginilor de excizie, pot fi luate în discuție numai în serviciile în care posibilitățile de diagnostic histopatologic oferă siguranță în stadialitatea microscopică.

În alte cazuri, pentru a nu prejudicia șansele bolnavului din stadiul I de boală, considerăm că atitudinea corectă este excizia cea mai largă posibilă a tumorii primare, urmată de limfadenectomie. Evidarea ganglionară se poate face fie în aceeași ședință operatorie, fie, după cum recomandă autorii australieni, la 2—3 săptămîni de la excizia tumorii primare, temporizare justificată de necesitatea de a ajunge la stația ganglionară a celulelor în tranzit.

Datorită ratei crescute de recidivă și prezenței frecvente a metastazelor în momentul aplicării tratamentului primar, se trage ușor concluzia că tratamentul chirurgical nu este suficient pentru vindecarea bolii. De aceea, poate mai mult decît în alte forme de cancer, în MM au fost încercate toate modalitățile terapeutice posibile în oncologie.

7.2. Radioterapia

Tradițional MM sînt considerate tumori radiorezistente. Practic însă s-a demonstrat că lentigo melanic malign poate fi complet vindecabil numai prin intermediul radioterapiei, iar celelalte forme anatomo-clinice sînt mai mult sau mai puțin influențate de această modalitate terapeutică. Aceste observații au inițiat cercetări de radiobiologie în clinica radiologică, elucidînd unele cauze ale radiorezistenței și anume:

Scanned with OKEN Scanner

7.2.1.
Capacitatea de „reparare“ a distrugerilor celulare

Iradierea poate provoca tulburări celulare de la leziuni ce pot fi autoreparate pînă la modificări celulare letale (Cooper, 1979; 1985; Chiricuță). Celulele sînt capabile să „repare“ tulburările subletale în două faze distincte una rapidă, cu o durată de 15—20 de minute urmată de o fază mai lentă, ce se întinde pe o durată de 24 de ore. Intensitatea maximă a proceselor de „reparare“ este întîlnită la 3—8 ore de la oprirea agresiunii radice. Capacitatea de „reparare“ diferă de la o tumoare la alta și este condiționată în mare parte de mărimea dozei pe fracțiuni (Cooper, 1985; Overgaard, 1981). Din aceste observații s-a tras concluzia că dozele mari de iradiere ar putea ameliora răspunsul la tratament radiologic al MM dacă dozele de iradiere ar avea valori mari pe fracțiune (800—900 r) și dacă ar interfera cele două faze de reparare.

7.2.2.
Rezistența de contact

Un alt mecanism posibil al radiorezistenței celulare se bazează pe proprietatea „rezistenței de contact“, apărută ca urmare a dispoziției tridimensionale a celulelor tumorale. Comparînd faza de platou a curbei de supraviețuire celulară după iradiere, Durand și Sutherland (cit. Habeshan 1984) constată că la celulele *in vivo* aceasta este mai lungă decît la cele *in vitro*, unde dispoziția celulară este bidimensională. Ei ajung la concluzia că dispoziția spațială tridimensională a celulelor tumorale oferă o „aderență“ mai mare intercelulară decît a celulelor *in vitro*, fapt care crește și radiorezistența.

7.2.3.
Hipoxia și reoxigenarea

Este unanim acceptat faptul că celulele hipoxice din tumorile umane sînt radiorezistente. În prezent se consideră că tumorile maligne umane conțin între 5% și 20% celule hipoxice. După iradiere proporția celulelor hipoxice din tumoare crește, fiind distruse cu predilecție celulele normal oxigenate. În acest moment, prin diminuarea consumului datorat scăderii numărului de celule funcționale, se creează un surplus de oxigen care va reface proporția inițială de celule radiosensibile. Dacă procesul de reoxigenare este complet între două ședințe de iradiere, celulele hipoxice nu vor crește într-un număr atît de mare încît să declanșeze un mecanism important de radiorezistență. Dacă timpul dintre cele două iradieri este insuficient pentru a permite completa reoxigenare, va apărea radiorezistența prin creșterea numărului de celule hipoxice.

Guichard și Malaise (cit. Cooper, 1985) au arătat că reoxigenarea în MM uman este mai rapidă după dozele mari de iradiere, doze mari fiind considerate cele de peste 400 rad pe fracțiune. Crescînd mărimea dozei

pe fracțiune se va obține o creștere relativă a proporției de celule hipoxice, o dată cu fiecare expunere. Concomitent, un număr din ce în ce mai mare de celule sensibile vor fi distruse, iar curba de supraviețuire a celulelor va fi din ce în ce mai dominată de populația de celule hipoxice rezistente la iradiere. Din aceste observații s-a tras concluzia că administrarea dozelor radioterapeutice mari la intervale scurte nu permite reoxigenarea celulară și mărește proporția de celule hipoxice. În consecință s-a propus mărirea intervalului dintre două iradieri cu fracțiuni de peste 400 rad, pentru a permite reoxigenarea completă a celulelor iradiate, care vor deveni astfel mult mai radiosensibile.

Alături de cercetările radiobiologice, datele clinice privind radioterapia au arătat că multe MM răspund la iradiere. Adunînd datele din literatură, Habershaw și Wooldon (1984) ajung la concluzia că rata de răspuns la tratament depinde de mărimea dozei pe fracțiune. La doze de pînă la 400 rad, rata de răspuns este de 49%, pe cînd la dozele mari, aceasta ajunge la 85%. Habermaltz (1981) atrage atenția că rata de răspuns nu poate fi corelată cu doza de iradiere, ci numai cu doza de fracțiune.

7.2.4. Radioterapia ca tratament primar

Efectul acestei modalități terapeutice nu poate fi apreciat deoarece:

— multe leziuni presupuse MM și supuse iradierii nu au fost confirmate prin examen histopatologic și este cunoscut faptul că o treime din cazuri sînt eronat diagnosticate clinic;

— tehnicile și dozele folosite variază în limite foarte largi;

— nu există suficiente studii randomizate care să compare rezultatele diferitelor proceduri terapeutice (Cooper, 1979, 1985).

Din datele publicate în literatură privitor la posibilitățile de control al bolii prin radioterapie, Harwood (cit. Belli, 1984), clasifică melanoamele maligne în:

- Lentigo malign și lentigo melanic malign cu radiosensibilitate ridicată.
- Melanomul malign nodular este mai puțin controlabil prin radioterapie decît prin tratament chirurgical; rata de supraviețuire la 5 ani după radioterapie a cazurilor din stadiul I este de 39%, pe cînd după tratament chirurgical ajunge la 75%.
- MM al mucoaselor se compară la radioterapie ca și lentigo melanic malign.

În legătură cu datele conchise de Harwood trebuie subliniat faptul că rezultatele depind foarte mult de tehnica de iradiere și doza folosită.

7.2.5. Radioterapia adjuvantă

Studii publicate în ultimii ani (Cooper, 1985; Belli, 1984 etc.) atrag atenția asupra faptului că radioterapia poate interveni ca un adjuvant al tratamentului chirurgical la cazurile unde acesta nu s-a încadrat în

limitele de securitate ale inciziei fie datorită unei insuficiențe tehnice, fie datorită unor scopuri estetice. Autorii citați consideră că radioterapia postoperatorie la aceste cazuri va putea asigura un control local, la fel ca și actul chirurgical practicat cu intenție de radicalitate.

Se pare că radioterapia profilactică a stațiilor ganglionare regionale în stadiul I de boală ar putea să reducă rata de recidivă și/sau de metastază ganglionară apărută ulterior (Habershaw, 1984).

7.2.6.
Radioterapia paliativă

Tratamentul paliativ intervine atunci cînd sîntem siguri că boala a diseminat sau cînd masa tumorală este prea mare pentru a mai putea fi îndepărtată chirurgical. În cazul MM s-a constatat că radioterapia poate fi eficientă pentru controlul metastazelor apărute la SNC (Balch, 1985) și mai ales a celor osoase, unde se poate obține un efect antalgic la 70% din cazuri, cu condiția ca dozele pe fracțiune să fie de cel puțin 600 de rad, administrate de 2 ori pe săptămînă, timp de trei săptămîni (Balch, 1985).

Ca o concluzie a acestui capitol expunem părerea emisă de Harwood (1981): „Melanomul malign nu are o rezistență intrinsecă, ci o doză limită la care răspunde". Cu toate acestea rolul radioterapiei în MM rămîne deocamdată limitat, fiind puține circumstanțele în care ar putea fi considerată terapia de elecție (lentigo malign). De cele mai multe ori este rezervată cazurilor avansate, cu metastaze cerebrale sau osoase, unde poate oferi o ameliorare eficientă.

7.3.
Chimioterapia

Administrarea drogurilor cu acțiune citostatică în MM are scop adjuvant, pentru cazurile care au niveluri de invazie III, IV și V în stadiu operabil, ca și scop paliativ, acolo unde tratamentul chirurgical nu mai poate îndepărta tumoarea primară sau metastazele acesteia (Luce, 1972). Administrarea în aceste cazuri a chimioterapeuticelor singure sau în asociere cu radioterapia poate să obțină o oarecare ameliorare a bolii, manifestată prin crearea unui confort vital cu efecte psihologice asupra bolnavului.

Nici unul din agenții chimioterapici folosiți în MM nu a depășit însă o rată de răspuns de 30% (tabel IV.IX). Polichimioterapia nu are nici ea o rată de răspuns mai mare, ba mai mult, crește semnificativ rata de efecte secundare. Einhorn și Furnas (1977) comunică o rată de deces prin efect secundar al polichimioterapiei de 10%.

Un fapt interesant îl constituie observația lui Luce că femeile răspund mult mai bine la tratamentul citostatic decît bărbații. Se pare că explicația constă în existența unor factori hormonali care ar potența acțiunea citostaticelor.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IV IX

Rata de răspuns la chimioterapie a M.M.

Agent citostatic și autorii	Nr. cazuri	Rata de răspuns
DTIC (Luce, 1972)	733	23%
DTIC (Macher, 1977)	—	25%
DTIC (Stephens, 1980)	806	25%
Metyl CCNU (Luce, 1972)	22	23%
Ciclofosfamidă (1972)	59	22%
Vinblastin (1972)	137	20%
Vincristin (1972)	30	20%
BCNU (1972)	123	18%
Mitomicină C (1972)	68	16%
Hydroxiuree (1972)	200	12%
Arabinosid citosină	27	11%
Bleomicină (1972)	38	10%

Calea de administrare este de asemenea un factor de influențare a ratei de răspuns. Cînd citostaticul este administrat prin perfuzie arterială rata de recidivă locală scade de la 34% la 6% (Stehlin, cit. Luce).

La ora actuală chimioterapia fie mono fie poli, nu are un efect competitiv în tratamentul MM. Deși ca idee, chimioterapia adjuvantă pare atractivă, atît timp cît rata de răspuns la citostatice se cifrează la 50%, supraviețuirea nu poate fi ameliorată. Pe de altă parte, citostaticele utilizate pînă în prezent au încă un grad de toxicitate ridicat, față de eficiența lor terapeutică și în același timp prețul de cost este mult prea ridicat față de beneficiile minime obținute. De aceea se folosesc în cazurile avansate.

La I.O.C.N. s-a folosit o schemă terapeutică în care au fost asociate 5 citostatice (Lazarov, 1980).

Vincristin 1—1,5 mg + melfalan 50—100 mg + BCNU 100 mg + cyclofosfamidă 200—400 mg + DTIC, 2—4,5 mg/kg. Rezultatele sînt condiționate de localizare, starea generală a bolnavului, stadiul clinic etc.

7.4.
Imunoterapia

Este cunoscut faptul că în MM sînt întîlnite cazuri de regresie spontană a bolii. De asemenea, circa 4% din cazuri se prezintă la prima consultație numai cu metastaze, tumoarea primară fiind dispărută. Aceste observații au atras atenția asupra posibilității de a influența evoluția bolii prin administrarea unor factori imunostimulatori.

Cele mai bune rezultate s-au obținut prin administrarea intralezională a BCG, cînd s-a observat dispariția tumorii primare și în unele cazuri a metastazelor ganglionare, fără însă să fie influențate metastazele viscerale (Eilber și Morton, 1980, cit. de Pinski, 1984), dar rezultate asemănătoare nu au mai fost comunicate de alți autori decît în cadrul experimentelor *in vitro*.

Scanned with OKEN Scanner

Încercările de administrare intralezională sau sistemică a extraselor microbiene, levamisolului, interferonului sau a factorilor de transfer nu au oferit pînă în prezent rezultate suficient de bune pentru a putea generaliza tratamentul.

În ultimii ani am folosit tratamentul postoperator cu polidin. Rezultatele de etapă sînt încurajatoare. Rămîne ca urmărirea de lungă durată să valideze speranțele noastre date de bunele rezultate obținute în cancerul mamar (Chiricuță, Papilian).

7.5.
Relații hormonale ale M.M. în perspectiva hormonoterapiei

Studiile ultimilor ani au depistat pe plan clinic și experimental o mulțime de acțiuni între hormonii sexuali și cancer (Jasmin 1986). Acest lucru s-a observat și în cazul melanomului malign.

În 1978, Shaw și col. au făcut o primă trecere în revistă a posibilelor influențe hormonale asupra evoluției MM. Pornind de la analiza a 1.861 de cazuri de melanom malign, autorii ajung la următoarele concluzii:

a. prognosticul este evident mai favorabil la femei decît la bărbați;

b. rata de supraviețuire a femeilor care au născut este mai mare decît a nuliparelor;

c. după administrarea contraceptivelor hormonale, se observă efecte pozitive asupra evoluției bolii;

d. la femeile în postmenopauză se observă un declin al prognosticului.

Cercetările epidemiologice au mai arătat că:

— se citează unele efecte negative ale sarcinii și ale tratamentului cu hormoni sexuali asupra evoluției MM;

— melanoamele sînt foarte rare la copii prepuberi;

— prognosticul cel mai bun îl au femeile aflate în premenopauză (Weiss și col., 1978).

— incidența MM este mai crescută la femeile din deceniile 3—5 de viață, perioadă în care activitatea hormonală sexuală atinge apogeul (Grill și col., 1982).

Experimental s-a constatat că administrarea de estrogeni duce la apariția unor tumori pigmentate și stimulează creșterea melanomului transplantat la hamsteri (Lipkin, 1979, cit. McKarty, 1980).

În clinica umană evoluția melanomului se modifică adesea în funcție de pubertate, sarcină sau administrarea estrogenilor contraceptivi, ceea ce a dus la apariția noțiunii de „dependență hormonală". Mecanismul prin care hormonii steroizi sexuali, în special estrogenii, accelerează sau frînează dezvoltarea bolii, este încă obscur. Se presupune (Zava și Goldhire, 1983) că tirozina necesară sintezei de melanină, prezentă atît în melanocitul normal cît și în cel tumoral, participă la degradarea oxidativă a estradiolului, iar cantitățile crescute de estrogeni supuși degradării, ar duce la hiperplazia și metaplazia reactivă a sistemului melanocitar. S-a constatat deasemenea că unele tumori sînt influențate de

aportul endo-sau exogen de estrogeni, pe cînd altele nu. De aici s-a tras concluzia că primele ar fi posesoarele unor „receptori“ pentru estrogeni (RE). Primii receptori estrogenici descoperiți în citoplasma celulei de MM au fost izolați de Scatchard în 1976 (McKarty, 1980). Ulterior s-au depistat receptori și pentru alți hormoni. Neifeld și Lippman (1980) au găsit o activitate legată de estrogeni în proporție de 45%, de progesteron în 22% din cazuri, de androgeni la 17%, iar de glucocorticoizi la 19% din cazuri.

Cu privire la autenticitatea receptorilor hormonali menționăm că pentru a fi considerată hormono-receptoare, o structură biochimică trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

— să aibă o greutate moleculară distinctă;

— să se coreleze cu unele răspunsuri obiective la administrarea de hormoni;

— să fie saturată în mod specific de hormonii administrați

În cazul melanomului malign structurile corespunzătoare recepției hormonale au numai ultimele două caracteristici de recepție hormonală. Deși aproape 50% din melanoame conțin proteine capabile să fixeze estrogeni, nu s-a observat un raport direct proporțional între existența lor și răspunsul la tratamentul hormonal (Neifeld, 1980; Karakuosis, 1980). Experimental însă, Cregan și col. (1980) au constatat că melanomul murin înregistrează remisiuni semnificative după administrarea de tamoxifen.

Influența directă a hormonilor steroizi asupra melanomului a fost demonstrată prin obținerea unor regresii obiective a tumorii la bolnavii tratați cu progesteron sau estrogeni și prin oprirea *in vitro* a creșterii MM sub acțiunea acelorași hormoni.

Rezultatele obținute cu tamoxifen diferă foarte mult de la autor la autor. Nesbit și col. (1979) raportează o regresiune parțială la 4 din 26 de pacienți, deci o rată de răspuns de aproximativ 20% și o oprire a evoluției la alți 5 bolnavi din același grup. Ni se pare extrem de elocvent cazul prezentat de Mirinoff și col. (1981), în care administrarea de tamoxifen la o femeie în postmenopauză, cu MM cutanat recidivat, a dus la remisiunea totală și de lungă durată a bolii. La oprirea tratamentului evoluția bolii a reînceput, pentru ca după trei luni de la reluarea tratamentului, tumoarea să dispară din nou complet.

Pe de altă parte, Cregan și col. nu observă nici un răspuns la tratamentul cu tamoxifen. Mai mult, cercetările efectuate *in vitro* de Gill și col. (1984) arată că sub acțiunea tamoxifenului se pot observa accelerări ale evoluției MM, ceea ce însă nu a fost observat în clinica umană. Studiile *in vitro* la care s-a constatat inhibiția evoluției tumorale menționează că în toate cazurile au fost puși în evidență receptori estrogenici pozitivi în celulele tumorii. Pentru a explica efectul contradictoriu al tamoxifenului, Alegro și col. (1980 (cit. Gill și col.) consideră că receptorii pentru tamoxifen ar fi alții decît cei pentru estrogeni și deci pentru ca aceasta să poată avea efect citostatic tumoarea trebuie să posede atît receptori pentru estrogeni, cît și pentru tamoxifen. Faptul a fost observat și în cazul cancerului de sîn.

Este interesant de analizat mai pe larg rolul sarcinii asupra melanomului malign. Problema a mai fost atinsă și cu alte ocazii, dar con-

siderăm că este necesară expunerea opiniilor găsite în literatură, precum și a propriilor noastre observații cu privire la această problemă.

Unii autori consideră că sarcina are un efect net defavorabil asupra evoluției bolii. Nuanțînd însă efectul sarcinii asupra melanomului prin cercetarea unor loturi comparative, Sutherland și col. (1985) au ajuns la concluzia că melanoamele descoperite în timpul sarcinii, dar mai ales cele la care în timpul sarcinii s-a agravat evoluția, au o rată de mortalitate globală la 5 ani de circa 50%, în timp ce cazurile la care MM a fost diagnosticat și tratat înaintea apariției sarcinii au o rată de mortalitate la 5 ani pentru stadiul I clinic de 10%, de unde rezultă că 90% din cazuri supraviețuiesc, în timp ce rata globală a supraviețuirii la 5 ani pentru melanomul malign din stadiul clinic I este de 80%. Sutherland și col. ajung la concluzia că agravarea bolii în timpul sarcinii are loc numai la melanoamele cu receptori estrogeni pozitivi. În spiritul aceleiași idei, White și col. (cit. Weiss, 1982) conchid că femeile care au dezvoltat un MM cu cel puțin un an înainte de apariția sarcinii, vor avea o supraviețuire la 5 ani cel puțin egală, dacă nu mai mare decît cea a cazurilor martor cu același stadiu de boală. La bolnavele cu o naștere în antecedente John și col. (1970) (cit. Harsex și col. 1977) găsesc că supraviețuirea este mai bună decît la multipare. Autorii au pus această diferență de prognostic pe seama unui antigen pe care l-au și identificat, și care ulterior a fost depistat de Harsey în celulele fetale (cit. Weiss). Harsey consideră că acești antigeni de tip fetal sînt sensibilizați în timpul sarcinii, iar ulterior pot inhiba evoluția bolii. Probabil că astfel pot fi explicate cazurile în care după naștere unele tumori melanice dispar (Allen, 1955, cit. Zava, 1978).

Monomura (1983), Sihu (1976) (cit. Neifeld) și Sutherland (1985) nu observă efecte nefavorabile ale sarcinii asupra melanoamelor, indiferent de momentul diagnosticării lor, cu mențiunea că boala s-a aflat în stadiul clinic I. Analizînd însă cazurile din stadiul clinic II, se constată că supraviețuirea femeilor care au născut a fost de 29% la 5 ani, pe cînd a nuliparelor a ajuns la 55%.

În cazurile pe care le-am studiat indiferent de stadiul clinic, sarcina a agravat totdeauna evoluția MM, la unele cazuri observîndu-se o „explozie“ a bolii, manifestată prin apariția bruscă a numeroaselor metastaze cutanate și viscerale. Același fapt l-au constatat și Dufourmantel și Mouly (1967). Landthalar și Braun-Falco (1985), Bork și col. (1985) subliniază că în unele cazuri sarcina este factorul declanșator al metastazelor. Afirmația pare să vină în sprijinul concluziei potrivit căreia MM cu receptori estrogenici pozitivi sînt cele care își agravează evoluția în timpul sarcinii.

7.6. Hipertermia

Hipertermia, modalitate terapeutică cunoscută încă din antichitate, a retrezit interesul asupra ei datorită unor cercetări *in vitro* și *in vivo*, care au dus la concluzia că celulele canceroase supuse unor temperaturi

Scanned with OKEN Scanner

situate între 41 și 43°C suferă modificări selective față de celulele normale, și care pot să ajungă pînă la distrugerea lor. Diferența de reactivitate dintre celulele normale și cele canceroase devine sensibilă la temperaturi de peste 43°C. Diferența de răspuns a celulelor patologice și normale la temperaturile ridicate a fost explicată prin proprietățile anatomice și fiziologice diferite ale celor două categorii de celule, precum și prin răspunsul diferit declanșat de agresiunea termică în privința modificărilor de pH, concentrației de oxigen sau a factorilor nutriționali. S-a constatat că supraviețuirea celulelor expuse *in vitro* la hipertermie depinde de valoarea temperaturii și durata ei de aplicare, iar efectele sînt potențate de hipoxie și de pH acid (cit. Mustea). Dewey (cit. Emami, 1984) ajunge la concluzia că hipertermia are posibilitatea să distrugă selectiv și să confere un grad mare de radiosensibilitate celulelor aflate în faza S a ciclului celular, fază care în alte condiții este rezistentă la radioterapie. Rezistența maximă la hipertermie o manifestă celulele aflate în faza G_1 a ciclului celular. Song și col. (1980) au observat că hipertermia distruge mai multe celule *in vivo* decît *in vitro* în aceleași condiții de expunere. De asemenea se constată că după încetarea hipertermiei asupra celulelor rămase *in vivo,* distrugerea celulelor tumorale continuă. Această distrugere progresivă a fost atribuită unor mecanisme imunologice cum ar fi stimularea limfocitelor T și a macrofagelor, sau fiziologice, care ar duce la tulburări vasculare intratumorale, ca încetinirea fluxului sangvin, consecința fiind încălzirea mai puternică a tumorii față de celulele din jur. (Stern și col., 1980, cit. Abe, 1985). O altă ipoteză asupra cauzelor distrugerii celulare susține că intensificarea activității enzimelor lizozomale sub acțiunea temperaturilor ridicate ar crea cadrul necesar pentru declanșarea distrugerilor celulare ireversibile (Overgaard, cit. Mustea, 1984).

Pe baza experienței acumulate în practica medicală, Abe și Hiraoka (1985) consideră că aplicarea hipertermiei este susținută de următoarele obiective:

— căldura peste 42°C distruge celulele tumorale în mod experimental (Dewey, 1977);

— tumorile tind să devină mai fierbinți decît celulele normale din jur datorită încetinirii circulației intratumorale prin fenomenul de agregare a sîngelui (Stern și col., 1980);

— celulele cu deficiențe fiziologice (de pH) sînt mai sensibile la căldură (Gerwek și col., 1977);

— căldura poate acționa sinergic cu iradierea sau o poate potența (Westra și Dewey, 1971; Ben-Hur, 1974);

— cădura potențează efectul distructiv al citostaticelor.

Între metodele de obținere a hipertermiei în cazul MM se remarcă perfuzia regională cu lichide sau sînge încălzite prin ultrasunete sau curenți de radiofrecvență joasă sau microunde. Perfuzia cu lichide încălzite este aplicabilă în tumorile membrelor, iar cea cu diferite frecvențe radio sau sonice, în MM ale trunchiului sau capului.

Din păcate, în prezent nu se cunoaște încă metoda prin care să se obțină o încălzire constantă și omogenă a tumorilor situate în profunzime. De asemenea, nu au fost obținute suficiente răspunsuri la întrebările ridicate de efectul hipertermiei asupra metastazării, toleranței și imu-

nității organului gazdă. Majoritatea autorilor (cit. Mustea) consideră că hipertermia incorect aplicată stimulează diseminarea tumorii și creșterea metastazelor. Se consideră că temperatura de 40°C este improprie pentru tratament, deoarece pînă la această temperatură procesele metabolice sînt active, fapt care ar putea explica stimularea dezvoltării metastazelor deja formate.

7.6.1. Rezultatele hipertermiei în tratamentul melanomului malign

În tratamentul MM cu localizare la membre se utilizează perfuzia cu sînge încălzit, asociată cu excizia leziunii melanice. Cu această metodă, Stehlin (1975) a obținut o supraviețuire la 5 și 10 ani în jur de 50%. Defalcată pe stadii, asocierea hipertermiei cu chirurgia variază între 85% pentru stadiul I și 22% pentru stadiul IV (tabelul IV.X.).

Supraviețuirea la 5 și 10 ani a bolnavilor cu MM ale membrelor după perfuzie hipertermică + tratament chirurgical, comparativ cu tratamentul clasic.

TABELUL IV.X

Stadiul*	Stehlin (1975) fără hipertermie 5 ani	Supraviețuirea Stehlin 1984 cu hipertermie 5 ani	10 ani	Cavaliere (1982) 5 ani 10 ani
I		93%	85%	
II		77%	77%	
III a	22,2%	81%	49%	
III b		54%	34%	56,5%
III ab		45%	39%	
IV		25%	25%	

* Pentru prezentarea rezultatelor hipertermiei toate lucrările consultate au folosit stadializarea propusă de MD Andersen Hosp. (vezi cap. 3.8.).

Se recomandă ca tratamentul chirurgical să se practice după aplicarea hipertermiei. Această conduită este susținută de observația care arată că hipertermia reduce dimensiunile tumorii și în consecință excizia ei radicală devine mai ușoară. Se remarcă faptul că metoda nu este lipsită însă de complicații. La 412 perfuzii aplicate la 392 de bolnavi Stehlin (1984) are o mortalitate de 0,8% legată de metodă; apar de asemenea necroze tisulare, care au necesitat amputații la 1% din cazuri. Rata complicațiilor are tendința să crească o dată cu repetarea tratamentului.

În melanoamele trunchiului și capului se folosește hipertermia obținută prin microundele administrate cu o frecvență de 434 MHz (Scott, 1983).

În ultimul timp s-a recurs la hipertermie cu chimio- sau radioterapie cu doze mari pe fracțiune, ceea ce a dus la o ameliorare globală a ratei de răspuns la tratament (tabelul IV.XI).

Rata de răspuns la radioterapie + hipertermie comparativ cu radioterapia unică (Date din literatură)

Felul răspunsului	Radioterapie + Hipertermie			Radioterapie
	Raymond 1984	Scott 1983	Fazekas 1982	Johanson 1983
Răspuns complet (RC)	62,5%	17%	53%	44%
Răspuns parțial (RP)	6,2%	75%	—	—
Fără răspuns	31,2%	9%	—	—
RC + RP	68,7%	—	73%	—

7.7. Sinteză terapeutică

În momentul în care vor fi la dispoziție agenți citotoxici sau imunostimulatori mai eficienți, rezultatele terapeutice vor fi mult îmbunătățite. Pînă atunci însă se pune problema îmbunătățirii diagnosticului precoce, știut fiind că în stadiul I de boală rata de supraviețuire după tratamentul complex radiochirurgical este de 78% la 5 ani de 58% la 10 ani (Stark și Ott) (cit. Morten, 1984). O situație asemănătoare constatăm și în cazurile noastre. În această situație orice nev suspect de M.M. va fi biopsiat și, în funcție de rezultatul histopatologic, vor fi luate măsurile terapeutice necesare. Expunem schema terapeutică propusă de Moseley în 1980 (fig. IV.7).

Fig. IV, 7 Tratamentul MM în stadiul I și II (Moseley, 1980)

NEV SUSPECT
↓
Electroexcizie biopsie
(incizională în caz de nevi mari
sau din motive cosmetice)
↓
Diagnostic confirmat
↙ ↘
Nivel II sau III grosime 0,65 mm → Clinic ganglioni negativi → Excizie largă → Urmărire → Clinic ganglioni + → Limfoadenectomie regională

Nivel III 0,65 mm nivel IV, V → Excizie radicală largă → Limfoadenectomie regională

Limfoadenectomie regională ↙ Ganglioni pozitiv histo → Terapie adjuvantă

Limfoadenectomie regională ↘ Ganglioni negativi histo → Terapie adjuvantă*

* Deoarece la 14–20% din cazuri există deja diseminarea bolii.

Scanned with OKEN Scanner

Într-un articol de sinteză publicat de Dubois în 1984 se recomandă aplicarea unei radioterapii adjuvante care să cuprindă ariile ganglionare tributare regiunii tumorale, în toate cazurile la care s-a practicat excizia largă a tumorii primare. Pînă în prezent nu au fost încă semnalate rezultate comparative pentru a putea emite vreo concluzie. În orice caz se pare că terapia cu energii înalte ar putea ameliora rezultatele terapeutice.

În cazul bolii diseminate, caracterul terapiei este doar paliativ și se adresează simptomelor supărătoare. Modalitățile terapeutice sînt fie chirurgicale în metastazele viscerale ocluzive, fie medicamentoase sau radiante.

8.

Prognostic

Melanomul are reputația că este cel mai capricios neoplasm. De aceea, supraviețuirea la 5 ani a bolnavilor purtători de M.M. depinde de o mulțime de factori.

Per global, supraviețuirea la 5 ani a acestor bolnavi variază între 40% și 70% (tabelul IV.XII).

TABELUL IV.XII

Supraviețuirea globală la 5 ani a bolnavilor cu M.M.

Autori	Rata de supraviețuire la 5 ani (în %)
Cowann et al (1976)	57,2
De Vitta și Fisher (1976)	40*
I.O.C.N. (1986)	44*
Davis et al (1976)	78
Epstein (1980)	75**

* Cazuri care nu au recurență a bolii la 5 ani

** Sînt prezentate numai cazurile care au decedat prin melanom malign. Cazurile decedate prin alte cauze, în prezența melanomului au fost scoase din studiu (supraviețuire ajustată).

Factorii care influențează supraviețuirea în melanomul malign au fost grupați în 5 mari categorii (tabelul IV. XIII).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IV.XIII

Factorii de prognostic al M.M. primar (Cox modificat)

CLINICI	
Vîrstă,	
Sex.	
Localizarea tumorii primare,	
Aspectul macroscopic al tumorii primare,	
Stadiul clinic	
HISTOPATOLOGICI	
Stadiul histopatologic	Regresiunea parţială
Numărul de ganglioni invadaţi	Infiltraţia limfocitară
Tipul histogenetic	Pigmentarea
Nivelul de invazie	Activitatea mitotică
Grosimea tumorii primare	
IMUNOLOGICI	
Anticorpi antimelanom	Reactivitatea imunologică
Antigeni melanici	nespecifici
TERAPEUTICI	
Limfadenectomie electivă	Terapia adjuvantă
DIVERŞI	
Factori psihologici	

8.1.
Factorii clinici

8.1.1.
Vîrsta

Date recente prezentate de Blois şi col. (1983) sugerează că bărbaţii sub 48 de ani ar avea un prognostic mai bun decît cei mai vîrstnici. De asemenea, Drzewiecki şi Anderson (1982) constată că pe măsură ce bolnavii înaintează în vîrstă, prognosticul devine mai nefavorabil (cit. Elder, 1984). Elder şi col. găsesc că vîrstele cu cel mai bun prognostic se situează între 40 şi 60 de ani. Este însă adevărat că mulţi autori nu găsesc o relaţie evidentă între supravieţuire şi vîrsta bolnavilor.

8.1.2.
Sexul

O constatare generală este faptul că bolnavii de sex feminin au o supravieţuire mai bună decît cei de sex masculin (tabelul IV. XIV).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL IV.XIV

Supraviețuirea la 5 ani în funcție de sex

Autori	Sex	
	Masculin	Feminin
Davis și col. (1976)	40%	60%*
Nathanson (1979)	73,6%	67,7%
Shaw și McGovern (1980)	66,6% numai std. I	27,7%
Kapelanski (1979)	45%	55%
Cochran	30%	63%
Partzik și Boum (cit. Debois)	43%	63%
I.O.C.N. (1985)	40%	60%

* Rată de supraviețuire adjustată; nu intră în calcul cazurile decedate prin alte cauze (infarct).

După 5 ani curbele de supraviețuire ale celor două sexe aproape se suprapun, la 15 ani egalizîndu-se în jurul proporției de 10%. Supraviețuirea cea mai bună o au femeile din premenopauză (Davis și col., 1972). Referindu-se la diferitele perioade de activitate endocrină a femeii, DeVitta și Fisher (1976) consideră că hiperestrogenemia de origine endo- sau exogenă constituie un element de agravare a bolii.

Explicația acestei diferențe de supraviețuire între cele două sexe a fost căutată în precocitatea tratamentului la sexul feminin, care din motive estetice se prezintă mai devreme la medic, dar se pare că intervin și mecanisme imunologice și de recepție hormonală, obiectivizate prin punerea în evidență a receptorilor hormonali în celule de MM.

8.1.3.
Localizarea leziunii primare

Supraviețuirea în funcție de localizare cunoaște o foarte mare variație de la autor la autor și mai ales de la o țară la alta. Spre exemplu, Davis și col. (1972), constată că în Qeensland (Australia) melanoamele trunchiului au cea mai redusă supraviețuire, pe cînd Kapelanski (1979) în S.U.A., ajunge la concluzia că MM ale trunchiului au cea mai bună supraviețuire (tabelul IV.XV).

TABELUL IV.XV

Supraviețuirea la 5 ani în funcție de localizarea tumorii primare

Localizare	Autori			
	*Davis 1976	Kapelanski 1979	Mastrangelo (cit. Dubois)	IOCN 1985
Cap, gît	78%	27%	51,75%	33,3%
Membre superioare	89%	56%	59,4%	50,0%
Membre inferioare	87%	56%	59,6%	59,2%
Trunchi	72%	68%	39,8%	40,0%

* Supraviețuirea ajustată.

Urmărind rata de supravieţuire în funcţie de localizarea tumorii primare şi sexul bolnavului, Shaw (1977) constată că la bărbaţi localizarea care dă cele mai multe decese la 5 ani este pe cap şi gît (28%), iar la femei MM localizate la trunchi (15%).

Ca o concluzie se poate spune că MM localizate la membre au un prognostic mai bun decît celelalte localizări. La femei cele mai frecvente localizări se află la membrele superioare, localizare care ar putea explica superioritatea la supravieţuire a femeilor faţă de bărbaţi (Blois şi col., 1983, cit. Elder, 1984).

8.1.4.
Aspectul macroscopic al tumorii primare

Analizînd această categorie de factori prognostici s-a ajuns la concluzia că atît profilul macroscopic al tumorii primare, cît şi forma anatomo-clinică a acesteia au un rol important în aprecierea şansei de supravieţuire. Larsen (cit. Dubois, 1984) afirmă că melanoamele plate pot da o supravieţuire la 10 ani cuprinsă între 80 şi 90%, aceasta scăzînd la 60% în cazul MM lenticulare, la 50% pentru melanoamele maligne „en dôme“ şi hemisferice şi la 36% pentru cele pediculate. În cazul formei anatomo-clinice, DeVitta şi Fisher (1976) găsesc că pentru stadiul I, forma de lentingo malign dă o supravieţuire la 5 ani de 80%, forma cu diseminare în suprafaţă de 70%, în timp ce pentru melanoamele nodulare rata de supravieţuire scade la 53%. Integritatea suprafeţei tumorale este de asemenea un important factor de prognostic (tabelul IV.XVI).

TABELUL IV.XVI

Supravieţuirea la 5 ani în funcţie de ulcerarea tumorii primare (Dubois, 1980)

	Aspectul suprafeţei	
	ulcerată	intactă
Perzik & Baum	46%	75%
Haves	65%	82%
Dubois	40%	75%

Mult mai semnificativă este alterarea supravieţuirii de către ulcerarea suprafeţei tumorale, sînd se face analiza pe stadii (tabelul IV.XVII).

TABELUL IV.XVII

Supravieţuirea pe stadii de MM în funcţie de integritatea suprafeţei tumorale

Autori	Stadiul 1			
	I		II	
	ulcerată	intactă	ulcerată	intactă
Kapelanski (1979) (ulcerare de 6 mm)	32%	80%	0	40%
Balch et al. (1980)	50%	80%	15%	39%

Scanned with OKEN Scanner

Balch și col. (1985) susțin că ulcerarea apare la 41% din tumorile din stadiul I și la 70% din tumorile aflate în stadiul II.

De altfel întreaga literatură este de acord că ulcerarea suprafeței tumorale constituie primul indice de gravitate a MM.

Koh și col. (1984) au constatat că purtătorii de MM mari fumători (peste un pachet/zi, minimum un an) au o proporție mai mare de tumori ulcerate decît bolnavii din același stadiu de boală care nu fumează. Explicația ar consta în reducerea capacității de apărare imună a gazdei determinată de fumat.

8.1.5. Stadiul clinic

Din cazurile I.O.C.N. reiese că bolnavii din stadiul I de boală au avut o supraviețuire la 5 ani de 71,4%, pentru ca în stadiul III, cînd boala s-a diseminat, rata de supraviețuire să scadă la 9%. Dar chiar și în stadiul I clinic, rata de supraviețuire variază în funcție de stadiul histologic (real). Morton (1984) arată că la bolnavii din stadiul I, cu tumori avînd o grosime cuprinsă între zero și 0,99 mm, dacă ganglionii limfatici regionali nu au invazie tumorală microscopică, supraviețuirea la 5 ani se cifrează între 95% și 100% din cazuri, bolnavii cu aceleași caractere clinice, dar cu invazie ganglionară microscopică, rata de supraviețuire la 5 ani scade la 62%. La bolnavii cu ganglionii pozitivi la examenul histopatologic, rata de supraviețuire depinde și de numărul acestora. Bolnavii cu un ganglion invadat au (Karakousis și col., 1980) o supraviețuire la 5 ani de 41%, cei cu 3 ganglioni invadați de 30%, iar cei cu 4 ganglioni pozitivi, de 18%. Se observă că diferența de supraviețuire este apreciabilă între bolnavii cu 2 și 4 ganglioni metastazați.

Tot pentru bolnavii din stadiul clinic I, un element de prognostic important este timpul scurs de la excizia tumorii primare și apariția adenopatiei, care a necesitat limfadenectomia. Bolnavii la care limfadenectomia s-a făcut după o lună, au avut o supraviețuire medie de 21,5 luni, iar la cei la care adenopatia a apărut după un an, au prezentat o supraviețuire medie de 44 de luni (Karakousis și col., 1980).

Referindu-se la necesitatea limfadenectomiei în stadiul I de boală, să precizăm că la 20% din bolnavii din acest stadiu se pot găsi ganglioni histologic invadați tumoral, dar îndepărtarea lor nu oferă șansele de supraviețuire ale bolnavilor din stadiul I real, ci încadrează bolnavul în stadiul II, cu supraviețuire corespunzătoare.

Stadiul II, definit de prezența metastazelor ganglionare regionale înglobează mai multe categorii distincte din punct de vedere clinic și histologic, categorii de bolnavi cu prognostic diferit. În funcție de momentul diagnosticului metastazelor ganglionare, stadiul II poate fi subdivizat în următoarele grupe:

— IIA în care sînt cuprinși bolnavii la care metastazele ganglionare au fost diagnosticate și confirmate histologic, o dată cu diagnosticul tumorii primare. Acești bolnavi vor avea o rată de supraviețuire de 40% la 5 ani (Morten, cit. Dubois, 1984).

— IIB este rezervat cazurilor cu metastaze ganglionare diagnosticate tardiv, deoarece în momentul diagnosticului tumorii primare acestea erau absente, motiv pentru care nu s-a făcut limfadenectomia. Bolnavii din acest subgrup se vor comporta ca cei din stadiul I de boală, supraviețuirea fiind influențată de intervalul dintre tratamentul tumorii primare și apariția adenopatiei.

— IIC cuprinde bolnavii cu metastaze ganglionare provenite dintr-o tumoare neidentificată. În aceste cazuri numărul ganglionilor pozitivi depistați constituie unul din principalii factori de prognostic. Karakousis și col. (1980), Morton (1984), constată că „granița“ dintre un grup și altul de bolnavi o constituie numărul de 3 ganglioni. La cei cu mai puțin de 3 ganglioni pozitivi, rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 45%, pe cînd la cei cu 4 sau mai mulți ganglioni pozitivi, aceasta a scăzut la 21%.

La bolnavii din stadiul III, unde boala este diseminată în momentul aplicării tratamentului primar, supraviețuirea medie este de ordinul lunilor. Cazurile care ajung la 5 ani sînt excepții. Fisher și DeVitta constată că pentru bolnavii cu metastaze viscerale supraviețuirea medie este de 4 luni, iar pentru cei cu metastaze cutanate sau în alte țesuturi moi, poate să ajungă la 11 luni.

8.2.
Factorii histologici

Importanța acestora este evidentă numai în stadiul I al bolii, putînd să departajeze bolnavii în grupe de risc diferite, care vor necesita atitudini terapeutice ulterioare diferențiate. În stadiile II și III, unde boala depășește faza locală, recidivele și/sau metastazele domină posibilitățile evolutive ale bolii.

8.2.1.
Grosimea tumorii

S-a constatat că tumorile cu o grosime mai mică de 0,85 mm (Day și col., 1981, cit Elder, 1984) au o supraviețuire la 5 ani de 100%. Se presupune că aceste tumori se află în fața de evoluție radiară pe cînd cele mai groase au trecut deja în faza de evoluție verticală. În funcție de diferitele grosimi ale tumorii primare, Breslow stabilește 4 categorii prognostice: sub 0,75 mm, între 0,76 și 1,5 mm; între 1,51 și 3,0 mm; peste 3 mm. Breslow constată că grosimea tumorii primare influențează direct proporțional rata de apariție a metastazelor. Dacă la bolnavii din prima categorie aceasta este de 0% în grupul 2 ajunge la 33%, iar la tumori mai groase de 3 mm, la 84%.

Melanoamele din primul grup de grosime au, pe lîngă o rată de supraviețuire mai bună și o rată de regresiune spontană mai mare. Shaw și McGovern (1980) găsesc că rata de regresiune este mai mare la femeile din grupul cu grosimea sub 0,75 mm decît la bărbații din același grup.

Scanned with OKEN Scanner

8.2.2.
Nivelul invaziei în profunzime

Corespunde nivelelor descrise de Clark și col., 1969 (tabelul IV.XVIII).

TABELUL IV.XVIII

Rata de supraviețuire la 5 ani în funcție de grosimea tumorii primare și aspectul ei macroscopic (Căpușanu, 1981)

Nivel	Supraviețuire la 5 ani MM cu diseminare sup.	MM nodular
I	81%	85%
II	65%	39%
III	56%	45%
IV	50%	23%

Delimitarea dintre nivelul II și nivelul III este de foarte mare importanță, deoarece limita dintre ele este de fapt limita dintre faza de dezvoltare radiară și cea verticală (fig. IV.8).

Importanța grosimii tumorii primare reiese din faptul că la același nivel de invazie corespund diferite grosimi tumorale.

În 1978 Balch (cit. Elder) constată că nu atît nivelul de invazie este important în stabilirea prognosticului, cît grosimea tumorii primare. Blois și col. (1982, cit. Elder) au arătat că nivelul II de invazie, care corespunde fazei de dezvoltare radiară, cuprinde tumori de diferite grosimi. Cele cu o grosime a tumorii mai mică de 0,75 mm au un prognostic mai bun decît cele cu o grosime mai mare.

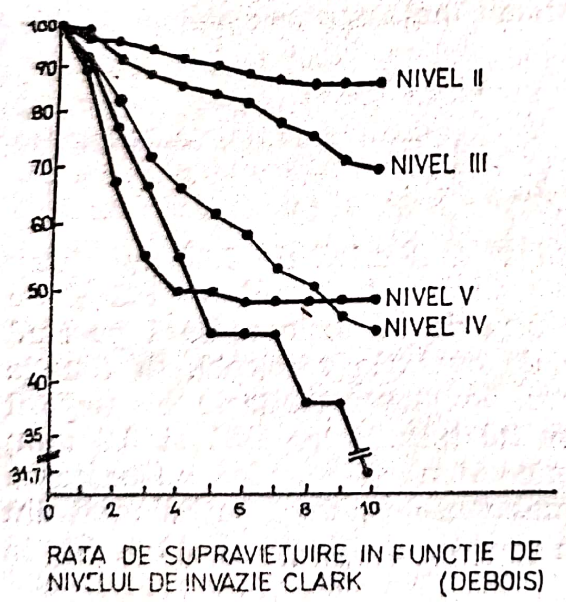


Fig. IV.8. — **Rata de supraviețuire în funcție de nivelul Clark.**

Diferența de grosime influențează în mod direct și diseminarea în ganglionii limfatici. La o grosime de 0,76 mm incidența metastazelor ganglionare este 9%, pe cînd la 1,5 mm ajunge la 15%, stadiul clinic fiind același (Cl. Erlangen, cit. Căpușan, 1981).

8.2.3.
Rata mitozelor

Rata mitozelor este numărul de mitoze pe mm² cîmp vizual microscopic. Efectul prognostic al ei variază în funcţie de diferitele grosimi şi localizări ale MM. De exemplu, bolnavii cu tumori între 1,51 şi 3,99 mm în stadiul clinic I au o supravieţuire la 5 ani de circa 70%. Cei la care o rată de mitoză este sub 6/mm² au o rată de supravieţuire de 80%, iar cei cu peste, 40% (Elder şi col., 1984).

8.2.4.
Reacţiile limfocitare

Este de fapt reacţia de apărare imună a gazdei împotriva agresiunii tumorale. Prezenţa reacţiei limfocitare în jurul tumorii a fost asociată cu capacitatea de regresie spontană a acesteia. Cu cît reacţia limfocitară este mai intensă, cu atît rata de metastazare a tumorii este mai redusă (Marker histopatologic important).

8.2.5.
Tipul de celule tumorale

Mulţi autori au găsit o corelaţie între tipul de celule conţinut de tumoare sau conţinutul lor de pigment şi supravieţuire. Majoritatea autorilor afirmă că celulele de tip elongat sînt expresia diferenţierii; de aceea de la aceste tumori se poate aştepta un prognostic mai bun, pe cînd tumorile care conţin celulele de tip epitelioid au un prognostic rezervat. De asemenea, tumorile ale căror celule conţin mult pigment au o supravieţuire mai bună.

8.2.6.
Invazia celulară

Schmoeckel şi col. (1983) (cit. Lederman 1984) susţin că 10% din melanoamele maligne sînt însoţite de invazie tumorală a vaselor intratumorale. S-a observat că aceste cazuri au totdeauna un prognostic din cele mai sumbre.

8.2.7.
Satelitoza microscopică

Satelitoza microscopică este considerată formaţiunea tumorală, de acelaşi tip cu tumoarea primară, cu un diametru mai mare de 0,05 mm situată la maximum 5 cm de tumoarea primară. Prezenţa satelitozei microscopice a făcut ca supravieţuirea bolnavilor din stadiul clinic I de boală să scadă de la 89% la 36% (Day şi col., cit. Elder). Acest parametru poate fi comparat din punct de vedere prognostic cu ulcerarea

suprafeței tumorale. S-a constatat că satelitoza este rară la tumorile de mai puțin de 2 mm diametru (Elder). Se pare că apariția ei este determinată de începutul metastazării limfatice și/sau hematogene. Prezența satelitozei în timpul examenului histologic al tumorii extirpate este un indicator clar al posibilității de metastazare a tumorii.

Din materialele parcurse pentru redactarea acestui capitol rezultă că M.M. a cunoscut în ultimii 20 de ani o creștere accelerată a incidenței, motiv pentru care eforturile depuse în direcția tratamentului au necesitat mobilizarea unui mare număr de cercetători și eforturi financiare la fel de mari. Rezultatele acestor cercetări duc la concluzia că singura modalitate de ameliorare a prognosticului este depistarea bolii în faza localizării, cînd grosimea leziunii sub membrana bazală nu depășește 2 mm. În această situație studiul randomizat al WHO Melanoma programme publicat în 1986 arată o supraviețuire la 5 ani, de peste 90%, după un tratament cît se poate de conservator. Pentru atingerea acestui scop este necesar ca atît personalul medical, cît și marea masă a populației să fie edificate asupra elementelor de diagnostic precoce al bolii și asupra necesității controalelor medicale profilactice.

Bibliografie

ABE A., HIRAOKA M. — Review. Localized hipertermia and radiation in cancer therapy: Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 1984, 10, 289—295.

ARIEL J. M. — Theories regarding the causes of malignant melanoma. Surg. Gynec. Obstet., 1980, 150, 907.

ARIEL J. M. — Malignant melanoma of the trunk: A retrospective reviev of 1128 patients „Cancer" (Phil), 1982, 49, 1070—1078.

BANZET P., BELAICH S. — Les mélanomes malins „Le Pres-Méd.", 1984, 13, 2613—215.

BALCH CH. M. — Therapie des malignen Melanomas, 1985, DWM 110, 1786—1791.

BELAICH S., COVATTE J. — Généralités sur le diagnostic clinique des mélanomes malins. In „Tumeurs mélaniques cervico-faciales" sub redacția Dufourmantel C., și Jean Lerous-Robert. Ed. Masson, Paris, 1979.

BLOIS S. M. și col. — Malignant melanoma of the skin I The association of tumour depth and type, and pacient, sex, age and site with survival Cancer (Phil), 1983, 52, 1330—1341.

BAAB G. H., McBRIDE C. M. — Malignant melanoma. Patients with unknown site of primary origin. Arch. Surg. 1975, 110, 692—696.

BELLI L. A. — Radiation response of melanoma, in Clinical Management of Malignant Melanoma, 1984, p. 85—99, sub redacția Costazzi L. L., Ed. M. Niyhoff, Boston

BORK K. și col. — Schwangerschaft nacht malignen Melanoma. Dtsch. Med. Wschr., 1985, 110, 1325—1327.

BRESLOW A. — Prognostic factors in the treatment of malignant melanoma. J. Cutaneous Pathol., 1979, 6, 208.

BRESLOW A., MAHCHT S. — Evaluation of prognostic in stage I cutaneous melanoma. Plast Reconstruct. Surg., 1978, 61, 342.

BRIGGS — Subungual malignant melanoma in review article. Br. J. Plast Surg., 1985, 36, 174—176.

CĂPUȘAN I., BOCIAT T. — Melanomul malign. In „Enciclopedia Oncologică", 1981, vol. 6, p. 219—237, sub redacția Institutului Oncologic Cluj-Napoca.

COSTANZI I. I. — Clinical management of malignant melanoma. Ed. Nijeff, Boston, 1984.

COOPER J. S. — Radiotherapy of malignant melanoma. Dermatol. Clin., 1985, 3, 341—350.

V. TRATAMENTUL METASTAZELOR DIN TUMOAREA PRIMARĂ NECUNOSCUTĂ

I. CHIRICUȚĂ

1. Date statistice, etio-patogenetice și clinice privind metastazele cu punct de plecare necunoscut — 689
2. Tratamentul metastazelor ganglionare cervicale — 693
3. Tratamentul metastazelor ganglionare axilare — 697
4. Tratamentul metastazelor pulmonare — 698
5. Tratamentul metastazelor hepatice — 701
6. Tratamentul metastazelor cerebrale — 704
7. Tratamentul metastazelor osoase — 706

1. Date statistice, etio-patogenetice și clinice privind metastazele cu punct de plecare necunoscut

În practica curentă incidența cazurilor cu metastaze din tumoarea primară necunoscută se ridică la 0,5—7% din totalul neoplaziilor (Ultman J. E.; Phillips T. L., 1982). Deși diagnosticul și tratamentul acestor bolnavi pun probleme dificile, informațiile clinice actuale pot fi sistematizate pentru a forma o bază rațională de abordare a acestor cazuri.

Un bolnav se consideră că are o tumoare primară clinic necunoscută dacă:

— o biopsie dovedește malignitatea tumorii presupusă că este o metastază,

— anamneza, examenul obiectiv și investigațiile paraclinice nu precizează sediul tumorii primare.

Din 784 de cazuri cu metastaze din tumori primare necunoscute Holmes și Fouts (1971), nu au putut preciza sediul tumorii primare la jumătate din bolnavi, chiar după examenul necroptic.

Iată cauzele pentru care nu se poate decela tumoarea primară:

- tumoarea primară este mult prea mică pentru a putea fi pusă în evidență prin mijloacele actuale clinice, de investigație paraclinică și necropsie;

- tumoarea primară are o rată scăzută a proliferării, chiar dacă dezvoltă metastaze cu o rată crescută a proliferării;

• tumoarea primară a fost îndepărtată printr-un tratament anterior examinării clinice (executat chiar cu ani în urmă): excizie, electrocauterizare (melanom malign), chiuretaj (cancer al corpului uterin), conizație (cancer al colului uterin), dilatare etc. (tumori digestive, tumori ale pielii);

• regresia tumorii necunoscute datorită intervenției mecanismelor imune eficiente pentru o neoplazie inițială cu rata scăzută a dezvoltării, dar ineficiente pentru o metastază cu comportament biologic modificat.

Localizările tumorii primare necunoscute identificată în timpul vieții sau la autopsie au următoarea frecvență (Nystrom G. S., 1979):

pancreas	20%	ovar	4%
plămîn	17%	prostată	3%
ficat	11%	sîn	2%
rect și colon	10%	tiroidă	1%
stomac	8%	parotidă	1%
rinichi	7%	alte localizări	12%

Metastaza, una din formele de evoluție a oricărei neoplazii apare ca unica formă de expresie clinică a tumorii primare. Nu se poate preciza exact momentul din istoria unei tumori în care apar metastazele, dar în general se acceptă că tumorile cu un diametru de peste 2 cm și cu un grad mai mic de diferențiere au un risc crescut de a metastaza.

O analiză a bolnavilor cu metastaze din tumoarea primară necunoscută arată următoarea relație existentă între localizarea anatomică a metastazei și localizarea cea mai frecventă a tumorii primare. (tabelul V.1)

TABELUL V.I

Localizarea metastazei	Tumoarea primară necunoscută
1. Ganglioni cervicali (Ultmann J.E., Phillips T.L. 1982) a) înalți	● regiunea capului și gîtului (cavitate bucală, laringe, rinofaringe, amigdală palatină, glandă salivară) — tiroidă — plămîn
b) inferiori (supraclaviculari)	● regiunea capului și gîtului — tiroidă — plămîn (stîng sau drept) — tub digestiv
2. Ganglioni axilari (Ultmann J.E. Phillips T.L., 1982)	● sîn — plămîn (drept sau stîng) — tub digestiv
3. Ganglioni inghinali (Ultmann J.E. Phillips T.L. 1982)	● rect, anus, prostată, vulvă, testicule, pancreas, melanom, membru inferior
4. Plămîn (Vincent R.G., Chekal L.B., Takita H. 1978)	● regiunea capului și gîtului — sîn — rinichi — testicul — melanom malign — osteosarcom — ficat — tumori endocrine

(Continuare tabelul V.I)

Localizarea metastazei	Tumoarea primară necunoscută
5. Ficat (Jaffe, 1968)	● colon și rect — stomac — pancreas — sîn
6. Creier (Borgeit B., Gerber R. Kramer S., 1980)	● plămîn — sîn — melanom malign — tractul genito-urinar — colon-rect
7. Oase (Hendrickson F.R., Sheinkop M.B., 1975)	● sîn — plămîn — prostată — rinichi — tiroidă — col uterin — pancreas

Supraviețuirea medie a bolnavilor cu metastaze din tumoare primară necunoscută este de 3—4 luni. Mai puțin de 25% sînt în viață la 1 an și mai puțin de 10% la 5 ani (Holmęs F. F., Foets T. L., 1970).

În fața acestei situații clinicianul trebuie să analizeze bine investigațiile suplimentare la care va fi supus bolnavul și să nu neglijeze disconfortul și factorul economic al acestor investigații.

Diagnosticul în aceste cazuri are două scopuri:

— Precizarea sediului tumorii primare pentru care să se instituie un tratament eficace în cazul descoperirii ei.

— Definirea caracterelor metastazei în scopul unei conduite terapeutice: chirurgicală, radioterapică, chimioterapică sau combinată.

Pentru diagnostic, biopsia este proba de maximă importanță care certifică malignitatea, iar markerii histologici pot să indice factori prognostici și terapeutici. Subliniem importanța examinării lamelor de un anatomopatolog experimentat. Subtilități histologice pot preciza uneori sediul tumorii primare, gradul de diferențiere, markeri histologici, elemente importante pentru prognostic.

Anamneza și examenul obiectiv corect executate au șanse să fie mai eficace decît multe explorări paraclinice. Se va acorda o atenție deosebită disconfortului pelvian, hemoragiilor, biopsiilor executate anterior de pe piele, exciziei unor polipi benigni ai colonului, chiuretajelor, conizațiilor și oricărui procedeu chirurgical care a îndepărtat în trecut țesut posibil cancerizat.

Investigațiile paraclinice pun cele mai dificile probleme. Ce investigații sînt necesare? Cît se poate extinde investigația bolnavului? Este necesară repetarea anumitor investigații? Deoarece pentru investigarea unor bolnavi cu metastaze din tumoarea primară ocultă se poate utiliza tot arsenalul radiologic, endoscopic, biochimic, radio-izotopic, întrebarea la care trebuie să răspundă orice investigație este: Rezultatul va influența conduita terapeutică? Dacă răspunsul este negativ se va renunța la explorări complexe. De exemplu, determinarea fosfatazei acide pentru

suspectarea unui cancer al prostatei este utilă fiind specifică; nu este utilă determinarea în acest caz a antigenului carcinoembrionar, care este nespecifică.

Vor fi utilizate investigații cu timp scurt și disconfort minim. Nu se va pierde din vedere nici factorul economic.

Un cancer agresiv necesită o intervenție terapeutică mai mult decît o extindere a investigațiilor pentru precizarea tumorii primare.

La bolnavii care totuși pot fi supuși unor explorări mai largi vor fi luate în considerare organele ale căror neoplazii dau metastazare rapidă și masivă; plămîn, sîn, pancreas, rinichi.

În concluzie, investigațiile vor fi ierarhizate în funcție de eficiența lor prin prisma consecinței terapeutice, a complicațiilor posibile, a duratei investigațiilor și a supraviețuirii probabile.

Tratamentul bolnavilor cu metastaze din tumoarea primară necunoscută este adresat metastazelor aparente clinic. Dacă tumoarea primară a fost precizată, se indică o terapie specifică localizării, tipului histologic și stadializării TNM.

În cazul în care nu a fost precizat sediul tumorii primare metastazele vor fi tratate ca orice neoplazie, avîndu-se în vedere localizarea, extinderea ei, tipul anatomopatologic și markerii histologici și biologici.

2.

Tratamentul metastazelor ganglionare cervicale

Adenopatia cervicală metastazică, una din cele mai frevente localizări a metastazelor din tumoarea necunoscută, are pentru bolnavul neoplazic un prognostic rezervat, constituind totodată un element patologic greu de tratat.

2.1.
Căile de metastazare în ganglionii cervicali

Invadarea ganglionilor limfatici cervicali cu celule canceroase se face prin vasele lor aferente. În regiunea capului și gîtului, rețeaua limfatică foarte extinsă și structura histologică a organelor cuprinse în această zonă foarte bogată în structuri limfatice fac ca majoritatea metastazelor din tumoarea primară ocultă să se localizeze în regiunea capului și gîtului.

La această rețea proprie se adaugă și vărsarea canalului toracic la confluența venei jugulare interne și venei subclaviculare stîngi. Astfel, celulele tumorale pot să ajungă în ganglionii cervicali din toate organele tributare limfatic canalului toracic.

În anumite condiții pot să apară căi limfatice care permit ocolirea unor ganglioni, dînd naștere unor metastaze ganglionare la distanță mare de tumoarea primară, „metastaze rătăcite".

Organele ale căror neoplazii metastazează cel mai frecvent în ganglionii cervicali (Anghelide R., 1986) sînt:

— căile aero-digestive superioare (rinofaringe, cavitate bucală, laringe) 72,5%
bronhii 10,4%
esofag 7%
abdomen (stomac, ganglionul Virchow-Troisier) 10%

Studiind un lot de 210 bolnavi cu metastaze ganglionare cervicale din tumoarea primară necunoscută, G. Fletcher (1980) găsește un singur ganglion invadat în 76,7% din cazuri, ganglioni multipli ipsilaterali invadați în 13,7% și ganglioni bilaterali în 9,7% din cazuri.

2.2. Diagnostic

În cazul metastazelor ganglionare cervicale precizarea sediului tumorii primare depinde de competența colectivului de examinare, iar dacă neidentificarea tumorii primare depășește 5% din totalul adenopatiilor, calitatea colectivului este îndoielnică (Ghilezan N., 1983).

Factorii care orientează intervențiile spre zonele de maximă susceptibilitate de a ascunde tumoarea primară sînt: topografia adenopatiei, tipul histologic și unele elemente clinice (vîrstă, sex, consum de alcool, fumat).

2.2.1. Localizarea topografică a adenopatiei cervicale

În urma unei analize pe un număr de peste 2000 de bolnavi cu adenopatii cervicale G. Flecher, (1973) a arătat că localizarea unei adenopatii metastatice este dacă nu tipică, cel puțin foarte sugestivă pentru originea tumorii primare. Metastazele ganglionare inițial sînt localizate în primul releu ganglionar specific tumorii.

Pe mai mult de 3000 de cazuri cu metastaze ganglionare cervicale Molinari și colab. (1977) au putut stabili o corelație certă între situația topografică a adenopatiei și localizarea tumorii primare:

— ganglionii lanțului spinal sînt interesați în tumorile rinofaringelui, hipofaringelui, baza limbii și limfoame;

— ganglionii subdigastrici (ganglionul Küttner) și jugulari mijlocii sînt interesați în tumorile orofaringelui, hipofaringelui și laringelui supraglotic, fiind frecvent prezenți bilateral;

— adenopatiile din regiunea submandibulară sînt sediul de metastazare a tumorilor jumătății anterioare a cavității bucale și buzelor;

— ganglionii supraclaviculari au o origine în afara capului și gîtului: torace, abdomen, pelvis sau limfoame maligne;

— regiunea preauriculară este sediul unei metastaze a unui cancer de rinofaringe sau a unui cancer cutanat al feței.

Situația topografică a metastazelor cervicale este elementul cel mai important pentru diagnosticul tumorii primare. Bolnavul trebuie exa-

minat cu multă atenție, iar examinarea O.R.L. trebuie să fie cît mai completă.

În cadrul examenului otorinolaringologic o atenție deosebită pentru depistarea tumorii primare se va acorda:

— examinării cavumului cu ridicător de văl;

— palpării bazei limbii cu sesizarea unei indurații canceroase care poate scăpa unui examen vizual;

— vizualizării feței laringiene a epiglotei, comisurii anterioare a corzilor vocale și a sinusurilor piriforme;

— examinării lojii amigdaliene și a pilierului anterior prin îndepărtarea acestuia cu un cîrlig.

Din zonele suspecte vor fi recoltate biopsii.

2.2.2.
Etiologia

Tipul histologic de carcinom pavimentos spinocelular orientează diagnosticul spre o tumoare a căilor aero-digestive superioare.

Limfoepiteliomul este cu mare probabilitate metastaza unui cancer situat în rinofaringe.

Adenocarcinoamele sugerează în primul rînd un punct de plecare extracervico-facial (sîn, tub digestiv) sau o glandă salivară. Carcinoamele nediferențiate au cel mai frecvent punctul de plecare în rinofaringe sau loja amigdaliană.

Biopsia din adenopatia metastatică cervicală indică nu numai tipul histologic, ci și markerii histologici. Într-un studiu pe 918 bolnavi, luînd în considerare mai mulți markeri histologici, Cachin (1978) găsește că singurul marker cu implicații prognostice este prezența rupturii capsulei ganglionare. Pătrunderea celulelor tumorale în țesutul conjunctiv al gîtului indică o boală agresivă.

Puncția bioptică și forajul bioptic executate cu scop diagnostic dintr-o adenopatie cervicală au valoare numai cînd rezultatul este pozitiv. Un rezultat negativ al puncției nu infirmă malignitatea ganglionară.

2.2.3.
Datele clinice

Bolnavii peste 50 de ani, fumători și consumatori de alcool trebuie suspectați de o localizare tumorală a căilor aero-digestive superioare.

Adolescenții tineri au mai frecvent limfoame decît tumori epiteliale.

La femei punctul de plecare poate fi pelvian sau mamar, și în aceste cazuri nu trebuie exclus un examen ginecologic.

2.3.
Tratament

Cînd tumoarea primară nu poate fi identificată, tratamentul se adresează metastazei cervicale și zonelor cu maximă probabilitate de a adăposti punctul lor de plecare.

În funcție de repartizarea topografică, histologia și de datele clinice ale adenopatiei, în practică se întîlnesc mai frecvent 3 eventualități:

a) adenopatie metastatică din regiunea anterioară a gîtului: ganglionii subdigastrici (Küttner) și submandibulari cu tipul histologic de carcinom spinocelular vor fi tratați chirurgical printr-o disecție largă a gîtului, urmată de o iradiere de 50 Gy/5 săptămîni, cu includerea în cîmpul de iradiere a regiunilor cele mai probabile de a fi sediul tumorii primare: orofaringe, laringe, hipofaringe.

b) adenopatia metastatică cervicală postero-superioară cu histologie de carcinom nediferențiat sau limfoepiteliom va fi iradiată. Deoarece rinofaringele este frecvent sediul tumorii primare în această localizare a metastazelor ganglionare, unii autori recomandă extinderea cîmpului de iradiere cu includerea nazofaringelui în toate aceste cazuri. Această atitudine este greu de justificat dacă avem în vedere că neoplasmele rinofaringelui apar doar la 15—17% din cazurile cu adenopatie metastatică cervicală postero-superioară cu tumoarea primară necunoscută. Neel B. și De Santo L. W. de la Mayo Clinic (1985) consideră că nivelurile serice crescute ale anticorpilor față de virusul Epstein-Barr, chiar în prezența unor examinări clinice și bioptice negative, indică nazofaringele ca cel mai probabil punct de plecare al metastazelor situate în ganglionii cervicali postero-superiori și justifică astfel includerea nazofaringelui în cîmpul de iradiere.

Față de această atitudine ne exprimăm rezerva, deoarece titrul anticorpilor față de virusul Epstein-Barr poate fi crescut și în alte localizări, precum cancerul de col uterin. În concluzie, în cazul adenopatiei metastatice cervicale postero-superioare din tumoarea primară necunoscută cu tipul hsitologic de limfoepiteliom sau carcinom nediferențiat nu recomandăm iradierea de principiu a nazofaringelui. Se va iradia numai adenopatia, iar bolnavul va fi urmărit periodic. Examenul medical va fi orientat mai ales spre rinofaringe, executîndu-se biopsii la cea mai mică suspectare a unei formațiuni tumorale. În cazul cînd leziunea tumorală primară este confirmată histologic, se va extinde cîmpul de iradieri cu includerea nazofaringelui. Am ajuns la această concluzie, deoarece cu mai mulți ani în urmă, în cazul metastazelor cervicale postero-superioare cu punct de plecare necunoscut iradiam de regulă și rinofaringele. Au existat bolnavi la care adenopatia a dispărut, și pe un interval lung de urmărire tumoarea primară în nazofaringe nu a apărut. Acești bolnavi însă au rămas cu sechelele radioepitelitei cavității bucale (lipsă de gust, uscăciunea gurii).

c) Ganglionii supraclaviculari sau cervicali mijlocii cu histologie de adenocarcinom sau carcinom nediferențiat, al căror punct de plecare este cel mai probabil tiroidian, toracic sau abdominal, vor fi iradiați.

În alte localizări ale metastazei cervicale, chirurgia este indicată indiferent de sediul adenopatiei cînd aceasta depășește 3 cm, dar este mobilă. Postoperator se va iradia cu o doză de 50 Gy. Radioterapia este indicată ca prim act terapeutic în prezența ganglionilor multipli uni- sau bilateral fixați, după care iradierea va fi urmată de o disecție largă a gîtului.

G. Fletcher (1980) raportează o supraviețuire la 3 ani de 53% pentru bolnavii cu metastaze cervicale din tumoarea primară necunoscută, tratați chirurgical radiologic sau asociat. Deși unii autori (De Santo L. W., Neel B., 1985) susțin că apariția ulterioară a tumorii primare nu influențează supraviețuirea, sîntem de acord cu G. Fletcher (1980), care pe 210 cazuri a demonstrat că apariția tumorii primare este un semn de gravitate. Pe acest lot supraviețuirea la 3 ani a fost de 31%, față de 53%, cînd punctul de origine rămîne neidentificat.

3.

Tratamentul metastazelor ganglionare axilare

Ganglionii axilari găsiți histopatologic pozitivi, în lipsa decelării tumorii primare trebuie să fie considerați metastaze ale unui cancer mamar. La M. D. Anderson Hospital (Copeland E. M. și McBride C. M., 1973), din 37 de femei, 18 cu ganglioni pozitivi axilari și examenul sînului negativ s-au dovedit ulterior că au neoplasm mamar. În aceste cazuri este indicată testarea receptorilor estrogenici și progesteronici. Dacă nu se precizează semnul tumorii primare, ganglionii vor fi tratați ca metastaze ale unui cancer mamar.

Observații clinice:

Obs. 1. — Bolnava C. B., în vîrstă de 58 de ani, se prezintă în serviciul nostru cu adenopatie axilară de 2/2 cm, care nu poate sugera originea tumorii primare. Examenul bioptic după excizia adenopatiei precizează diagnosticul de carcinom. Examenul clinic și investigațiile paraclinice pentru decelarea unui cancer mamar sînt negative. Bolnava este supusă unui tratament radioterapic al ganglionilor axilari și supraclaviculari. Urmărită timp de 6 ani bolnava nu dă semne de neoplazie. După acest interval liber de boală se reinternează cu un cancer mamar clinic și mamografic evident.

Obs. 2. — Bolnava M. V., în vîrstă de 49 ani, este internată în serviciul nostru cu adenopatie axilară pozitivă. La investigarea intraoperatorie a sînului, care la examenul clinic și mamografic părea indemn, se decelează pe fața posterioară a glandei mamare un nodul dur cu diametrul de 6 mm, care la examenul bioptic introperator s-a dovedit a fi un carcinom. Bolnavei i se extirpă sînul și se practică și o limfadenectomie axilară.

4.

Tratamentul metastazelor pulmonare

Plămînul este sediul cel mai frecvent și de multe ori unic a metastazelor din tumori oculte. Aproximativ 20% din bolnavii neoplazici decedează cu metastaze pulmonare fără să se poată decela la autopsie tumoarea primară (Malaise E. P., 1980). Cancerele care metastează cel mai frecvent în plămîn sînt (Vincent R. G., 1978) cancerele regiunii capului și gîtului, cancerele sînului, cancerul rinichiului, cancerul testicular, melanomul malign, osteosarcomul și tumorile glandelor endocrine.

a) *Căile de metastazare în plămîn.* Plămînul este un filtru pentru circulația sistemică. Majoritatea sarcoamelor și cîteva carcinoame metastazează hematogen, drenîndu-și sîngele în circulația venoasă cavă, ajungînd din inima dreaptă în patul capilar al filtrului pulmonar. Astfel, plămînul este localizarea primară a metastazelor din tumorile situate mai ales la cap și gît, rinichi, testicul, ficat. Tumorile gastrointestinale tributare circulației portale au ca stație primară de filtrare ficatul, plămînul fiind însă a doua arie de metastazare (filtru de ordinul doi) prin circulația venoasă cavă.

În afara diseminării hematogene directe, celulele tumorale pot să pătrundă în circulația sistemică, indirect, din limfatice, prin ductul toracic, care se varsă în sinusul venos jugulo-subclavicular stîng.

Evoluția metastazelor pulmonare este în funcție de gradul de diferențiere tumorală și dimensiunea tumorii primare. În general, cu cît anaplazia este mai mare, cancerul este mai invaziv, numărul mitozelor și pleomorfismul fiind indici ai agresivității și potențialului crescut de metastazare.

Scanned with OKEN Scanner

b) *Diagnosticul* metastazelor pulmonare este dificil în cazul metastazelor cu dimensiuni mici.

Radioscopia pulmonară și tomografia pulmonară convențională sînt folosite ca metode de diagnostic precoce. Aceste metode precizează diagnosticul la 70—50% din cazuri (Chang A. E., 1979). Tomografia computerizată este o metodă mai sensibilă, avînd un indice de acuratețe de 78% pentru tumorile cu un diametru mai mare de 3 mm (Chang A. E., 1979).

Numai 1/3 din bolnavii cu metastaze pulmonare manifestă simptomatologie clinică: tuse, hemoptizie, dureri toracice, fatigabilitate (Wilkins E. W., 1978).

Citologia din spută relevă celule tumorale în 5% din cazuri, iar bronhoscopia este pozitivă numai la 10% din cazuri (Vincent R. G., Chokel L. B., Takita M., 1978).

c) *Tratamentul metastazelor pulmonare.* Tratamentul chirurgical este indicat în cazurile în care toate metastazele pulmonare sînt rezecabile.

Dacă acest criteriu este respectat, alți factori care trebuie luați în considerare sînt:

• *Numărul metastazelor pulmonare.* Supraviețuirea bolnavilor rezectați cu metastaze pulmonare multiple este mai scăzut decît a celor cu metastaze unice. La Institutul Oncologic Roswell Park supraviețuirea după extirparea metastazelor pulmonare a fost de 18,3 luni la bolnavii cu metastaze multiple, de 24,7 luni în cadrul metastazelor solitare (Wilkins E. W., 1978). Din 585 de bolnavi de la Memorial Hospital supraviețuirea la 5 ani a fost de 15% în cazul leziunilor multiple, de 25% cînd metastaza a fost unică (McCormack, P., 1978).

• *Timpul de dedublare a tumorii.* În general un timp de dedublare tumoral mic scade rata supraviețuirii. Joseph și colab. (1980), pe un lot de 113 bolnavi, grupați în funcție de timpul de dedublare al tumorii în 3 categorii: cu dedublarea în mai puțin de 20 de zile, între 21 și 40 zile, și mai mult de 40 zile, au găsit o supraviețuire la 1 an de 11%, 45% și respectiv 86%. Supraviețuirea la 5 ani după rezecția metastazelor pulmonare, așa cum reiese din studii de sinteză este de aproximativ 30% (Huth J. F., 1980).

Histologic, cel mai bun prognostic îl au carcinoamele epidermoide și adenocarcinoamele (41% supraviețuire la 5 ani) (Rosenberg S. A.; Flye N. W., 1979).

Localizarea primară a tumorii este un factor important în influențarea supraviețuirii. Mountain și colab. (1979) găsesc o supraviețuire la 5 ani de 50% pentru tumorile căilor urinare, 30% pentru tumorile capului și gîtului, 28% pentru tumorile rectocolice.

Tratamentul prin radioterapie al metastazelor pulmonare are indicația cea mai precisă în tumoarea renală Wilms și în sarcomul osos Ewing. În general supraviețuirea la 2 ani este de 10—20% (Hussey D. H., 1971). Tratamentul radioterapic nu trebuie să depășească 20—30

Scanned with OKEN Scanner

Gy în tumoarea Wilms, de 50—60 Gy în alte tipuri histologice. Creşterea dozei poate să inducă pneumonia radică şi fibroza pulmonară, complicaţii redutabile ale radioterapiei.

Combinarea iradierii întregului cîmp pulmonar cu un tratament chimioterapic a crescut rata curabilităţii tumorii Wilms de la 10—20% la 50% (Wara W. M.; Philips T. L.; Margolis L. W., 1973). Succese prin combinarea celor două modalităţi au fost obţinute şi în tratamentul sarcomului Ewing şi al sarcoamelor ţesuturilor moi (Wharam M. D., 1974). Indicaţia tratamentului combinat se pune în cazurile cu metastaze multiple şi la care există contraindicaţii chirurgicale.

5.

Tratamentul metastazelor hepatice

Se consideră că bolnavii neoplazici cu metastaze hepatice au un prognostic infaust. Jaffe (1968) este de părere că metastazele hepatice sînt frecvent componente ale procesului malign, cauza directă a decesului. Majoritatea metastazelor hepatice provin din colon și rect (30%), stomac, pancreas și sîn (Jaffe, 1968).

Rareori localizarea metastazei hepatice permite rezecția ei. Chiar dacă prelungesc supraviețuirea, chimioterapia și/sau iradierea nu schimbă calitatea vieții bolnavului.

Avînd în vedere aceste limitări, există recomandări justificate pentru tratamentul metastazelor hepatice.

5.1. Căile de diseminare

Ficatul este organul filtru pentru circulația portală. Astfel, tumorile tubului digestiv, cu excepția jumătății superioare a esofagului pot metastaza în ficat.

În plus, pot fi menționate și alte căi mai puțin obișnuite:

— anastomozele porto-cave (venele paraombilicale, plexul rectal și vena coronară a stomacului).

— embolismul venos retrograd în vena cavă inferioară din cutia toracică datorită unei creșteri bruște a presiunii intratoracice: tuse violentă, vărsături.

inv. 113600

5.2.
Diagnostic

Testele biochimice ale funcției hepatice, fosfataza alcalină, transaminaza glutamil-oxal-acetică (GOT), retenția bromsulftaleinei (BSP) sînt cele mai sensibile probe în metastazele hepatice. Totuşi frecvent ele sînt normale, mai ales cînd metastaza este unică. Testele pot fi crescute şi în cazul absenței metastazelor hepatice. Astfel, ele nu vor fi folosite ca singurul argument pentru o decizie terapeutică.

Scintigrafia hepatică, deşi folosită mult, dă foarte multe rezulte fals-pozitive şi fals-negative. Rareori această metodă relevă tumori cu dimensiuni mai mici de 2 cm (Cedemark B. J., 1977).

Arteriografia hepatică selectivă poate fi pozitivă în tumori mari, dar nu poate preciza prezența şi numărul metastazelor mici.

Ecografia şi tomografia computerizată sînt şi ele relative în diagnosticul metastazelor hepatice, iar rolul lor în diagnostic încă mai trebuie clarificat. Utilă poate fi şi puncția-biopsie țintită.

Laparatomia, cu palparea intraabdominală a ficatului este metoda de diagnostic cu cea mai mare acuratețǎ pentru metastazele de dimensiuni mari sau mici situate superficial (sub capsula Glisson). Metastazele profund situate nu pot fi palpate.

5.3.
Tratament

Abordarea chirurgicală a metastazelor hepatice este condiționată de numărul, dimensiunea şi localizarea metastazei.

Metastazele multicentrice scad supraviețuirea. Wood (1976) raportează o supraviețuire la 1 an de 60% pentru metastaza unică netratată şi de 5,7% cînd ambii lobi hepatici aveau metastaze. Supraviețuirea la 5 ani după rezecția unei metastaze unice este de 30% şi de numai 7% dacă metastazele sînt multiple (Foster D. H., 1978).

Frecvent localizarea tumorală hepatică restrînge indicațiile operatorii. Dacă o tumoare unică situată la lobul stîng face posibilă rezecția ei, localizarea în hilul hepatic sau intraparenchimatos creează dificultăți în actul chirurgical, şi reduce mult şansele reuşitei.

Tumorile de dimensiuni mari care presupun o intervenție de curățire cu lăsarea pe loc de celule tumorale vor putea fi tratate numai în viitor, cînd vor exista chimioterapice eficiente pentru tratamentul bolii reziduale. Astfel, Raven (1975) pe un lot de 818 bolnavi cu neoplasm al stomacului, colonului şi rectului găsesc metastaze hepatice în 23% din cazuri, dar numai la 5% boala este limitată ca să poată fi rezecabilă; Bengmark şi Hafstrom (1978) găsesc metastaze rezecabile la 9 din 156 de bolnavi laparatomizați pentru tumori maligne ale colonului şi rectului; Pettavel şi Morgenthaler (1982) găsesc 23% metastaze hepatice la bolnavii cu cancer colo-rectal operabil şi, din acestea, numai 4,5% ofereau condiții favorabile unei rezecții hepatice.

Supraviețuirea la 2 ani raportată de aceşti autori după rezecția metastazelor hepatice este cuprinsă între zero şi 4%.

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie, chirurgul aflat în fața unei metastaze unice de dimensiuni mici, localizată periferic, are două alternative:

- rezecția tumorală dacă o permit condiția bolnavului, abilitatea tehnică și experiența chirurgului;
- amînarea unei decizii terapeutice urmată de o investigație minuțioasă pentru o reevaluarea a cazului. Așteptarea între 1 și 4 luni poate să releve agresivitatea procesului tumoral și să facă inutilă intervenția chirurgicală. Dacă diseminarea și creșterea rapidă a tumorii nu au loc se poate indica rezecția tumorală hepatică.

Radioterapia metastazelor hepatice este indicată numai în scop paliativ. Tratamentul cu iradiere este limitat datorită toleranței scăzute a ficatului la radiații. Toleranța ficatului este cuprinsă între 1 800 și 3 400 rad., iar depășirea acestei doze duce la hepatită radică, acompaniată de ascită și sindromul Budd Chiari (Turek — Malscheider, 1975).

Prasad și colab. (1977) la o doză de 2 500 rad. raportează o ameliorare simptomatică la 19 din 27 de bolnavi. Shermann (1978) pe 55 de bolnavi iradiați cu 2 100—2 400 rad. notează o ameliorare clinică la 90% din aceștia.

Chimioterapia metastazelor hepatice. După 2 decenii de experiență a tratamentului metastazelor hepatice prin chimioterapie este încă greu de definit rolul drogurilor citostatice.

În cazul carcinoamelor folosirea sistematică a 5-fluorouracilului a dus la un răspuns la 3 luni sau mai mult la 15% din cazuri, dar nu a prelungit supraviețuirea (Sullivan, 1976).

Chimioterapia prin cateterism arterial nu a prelungit durata răspunsului la mai mult de 2-3 luni (Sullivan, 1976).

Datele actuale nu sînt încurajatoare și chimioterapia va putea deveni o modalitate de tratament mai eficient numai cu droguri citostatice noi.

6.

Tratamentul metastazelor cerebrale

Metastazele cerebrale pot să constituie singura manifestare simptomatică a unui proces tumoral necunoscut. Aspectul clinic este dramatic și devastator.

Organele ale căror cancere metastazează cel mai frecvent în creier sînt: plămînul 60%, sînul 16%, melanomul malign 16%, necunoscute 14%, aparat genito-urinar 7%, și colon 5% (Borgeit B., Gelber R., Kramer S., 1980).

6.1.

Căile de metastazare

Diseminarea în creier se face pe cale limfatică și hematogenă. Fluxul arterial mărit al creierului face din aceasta o localizare frecventă a metastazelor.

Oscar Batson (1956) descrie o cale de diseminare prin intermediul plexului venos vertebral explicabil prin anastomozele pe care le are acesta: inferior cu venele din micul bazin, superior cu sinusurile și plexurile venoase craniene, iar lateral cu venele intercostale, și, în condiții de creștere a presiuni initraabdominale, cînd fluxul sangvin venos poate fi orientat retrograd spre craniu. Astfel se pot explica metastazele cerebrale în cazul carcinoamelor de prostată, rect sau sîn.

6.2.
Diagnostic

Cea mai frecventă localizare a metastazelor cerebrale este în lobul frontal 27%, lobul temporal 14%, lobul parietal 14%, lobul occipital 14% şi în cerebel 11%. (Vieth R. G.; Odem G. L., 1965).

Diagnosticul bolii metastatice cuprinde o combinare a anamnezei, examenul neurologic şi a evaluărilor neuro-radiologice sau prin R.M.N.

Simptomele dominante sînt cefaleea şi pierderea funcţiilor motorii.

Tomografia computerizată este metoda de elecţie în cadrul explorărilor paraclinice cu o mare acurateţe în precizarea localizării şi a dimensiunii tumorii. În scop diagnostic, de un real folos sînt arteriografia şi pneumoencefalografia. În cazul metastazelor meningeale folosirea citologiei din L.C.R. poate fi de ajutor.

6.3.
Tratament

Indicaţia unui tratament (chirurgical, radioterapic, chimioterapic sau asociat) trebuie să ia în considerare numărul metastazelor, localizarea lor, vîrsta, condiţia bolnavului, alte localizări metastatice, radionsensibilitatea tumorii.

În general radioterapia este modalitatea principală şi adesea unică de tratament.

Într-un studiu de 1 800 de bolnavi Waste şi Mere (1980) obţin supravieţuirea între 15 şi 18 săptămîni cu doze cuprinse între 1 000 şi 400 rad. Cele mai bune rezultate se obţin în adenocarcinoame.

Tratamentul chirurgical se indică la bolnavii fără alte localizări metastice, relativ tineri şi cu metastază cerebrală unică.

În cazul contraindicaţiei unui tratament radioterapic sau chirurgical administrarea dexamethazonei în doză de 8—6 mg/zi are ca efect ameliorarea simptomatologiei (Ultman J. E.; Phillips T. L., 1982).

7.

Tratamentul metastazelor osoase

Metastazele osoase sînt frecvente, de cele mai multe ori urmate de evoluția fatală. Peste 80% din bolnavii care dezvoltă metastaze osoase au neoplazii ale sînului, plămînului și prostatei (Hendrickson F. R.; Sheinkop M. B., 1975).

7.1.
Căile de metastazare

Metastazele osoase apar prin diseminarea celulelor tumorale prin vasele limfatice sau sangvine, măduva oaselor fiind un filtru. Frecvent localizarea osoasă este în relație cu condițiile specifice circulației locale. Astfel, metastazele de la baza craniului se explică prin pătrunderea celulelor tumorale în sistemul venos vertebral. Plexul venos vertebral descris de Oscar Batson (1956) leagă venele bazinului și venele craniului.

Cele mai frecvente oase invadate sînt: vertebrele, pelvisul, coastele. Se întîlnesc frecvent și localizările în humerus, femur, scapulă, claviculă.

7.2.
Diagnostic

Durerea vie cu racater permanent este simptomul cel mai frecvent.

Examenul radiologic este eficient și precizează diagnosticul pentru metastaze cu diametrul mai mare de 1 cm. Leziunile osteolitice debu-

tează în canalul medular și pot infiltra toată lungimea osului. Adesea apare posibilitatea unei complicații prin fractură. Ocazional se pot intrica aspecte osoase litice cu procese de condensare.

Scintigrafia este pozitivă la 14—34% din bolnavii cu radiografii scheletice normale (Charkes N. D., 1972).

7.3.
Tratamentul

Tratamentul metastazelor osoase este paliativ și adresat durerii și profilaxiei fracturilor. Un tratament curativ este adesea nerealist (Ultman J. E.; Phillips T. L., 1982).

Iradierea localizată este terapia paliativă eficientă, cu un rezultat pozitiv la 73—93% din cazuri. Sînt încă controversate dozele și modul de administrare, dar experiența acumulată indică dozele mici și fracționate: 1 500—2 000 rad. în 5 fracționări (Hendrickson F. R., 1976).

Alte modalități de tratament sînt:

— administrarea de I^{131} (pentru metastazele cancerului tiroidian) sau stronțiu^{80}.

— tratament hormonal de la caz la caz.

— tratament cu citostatice (cisplatin; farmarubicină etc.) prin tatonare.

— În metastazele osoase ale cancerelor de sîn: orimeten (aminoglutetimidă), tamoxifen ș.a., preparate hormonale pot produce ameliorări.

— calcitonina poate să reducă și ea durerile.

Utilizarea narcoticelor se face potrivit unui protocol special care necesită o evaluare a tipului de tumoare, a extinderii ei, a gradului durerii și a statusului fizic al bolnavului.

•
• •

În concluzie, susținem că metastazele cu punct de plecare necunoscut, dată fiind imposibilitatea în unele cazuri de a preciza sediul și natura tumorii primare, vor fi tratate ca și neoplazia primară.

Acești bolnavi vor fi dispensarizați, și prin controalele periodice se va urmări dacă tumoarea primară devine ulterior aparentă clinic, fapt care obligă modificarea tratamentului în funcție de noile date ale cazului.

Bibliografie

ANGHELIDE R. — Adenopatiile cervicale neoplazice metastatice; Aspecte de patologie ORL, Edit. Medicală Buc., 1986, 266—279.

AUSFELD F. J., RAMIREZ G., MACKMANS L. — A 10 years study of 5-fluorouracil in disseminated breast cancer with clinical results and survival times. Cancer, 1980, 1 062—1 067.

BATSON O. — The vertebral vein system: Caldwell lecture, 1956, Edit. L. Weiss and H. A. Gilbert, G. K. Hall, Medical Publisher, Boston, SUA, 1981, 21—48.

BORGEIT B., GELBERT R., KRAMER S. — The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1980, 6, 1—9.

CACHIN Y. — Diagnostic des adénopathies cervicales chroniques. Rev. Prat. 1978, 28, 2 431—2 438.

Scanned with OKEN Scanner

MOLINARI R., CANTI G., CHIESA E., PODRECA S., MILAN F., DEL VECCHIO M. — A statistical approach to detection of the primary cancer based on the site of neck limph node metastases. Tumori, 1977, 63, 3, 267—282.

NYSTROM G. S., WELNER J. M., WOLF R. M. — Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. Inadequacy of roentgenographic procedures. JAMA, 1979, 241, 381—383.

PRASAD B. — Iradiation of hepatic metastases. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1977, 2, 129—132.

POTTAVEL J., MORGENTHALER F. — Protrated arterial chemotherapy of liver tumours: An experience of 107 cases over 12-years period. Prog. Clin. Cancer, 1978, 7, 217—223.

ROSENBERG S .A., FLYE M. V., COPKLE D. — Treatment of osteogenic sarcoma. II. Aggressive resection of pulmonary metastases. Cancer Treat. Rep., 1979, 63, 753—756.

SHERMAN D. M. — Palliation of hepatic metastases. Cancer, 1978, 41, 2 013—2 017.

SINNER W. M. — Fine needle biopsy of solitary pulmonary metastasis. Europ. J. Radiol., 1984, 4, 9—13.

SPIRO R. — The management of neek nodes in head and neck cancer; a surgeon's view. Bulletin of the New-York Academy of Medicine, 1985, 61, 7, 629—637.

SUCEAVĂ I. — Cancerul laringelui, din volumul Cancerul O.R.L., vol. 4 al Enciclopediei Oncologice 1979.

SULLIVAN R. D. — Systemic and arterial infusion chemotherapy for metastatic liver cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1976, 1, 973—977.

TUREK MALSCHEIDER M., KAZEIN I. — Palliative irradiation for liver metastases. JAMA, 1975, 232—625.

ULTMAN J. E., PHILLIPS T. L. — din Principles and practice of oncology — Vincent T., De Vita Edit. J. B. Lippincott Company Philadelphia, 1982, 1 534—1 576.

VIETH R., ODEM G. L. — Intracranial metastases and their neurosurgical treatment. J. Neurosurg., 1965, 23, 375—383.

VINCENT R. G., CHOKEL L. B., TAKITA H. et al. — Surgical resection of the solitary pulmonary metastases. In: Pulmonary Metastases Edit. Weiss L., Gilbert H. A., Boston, 1978.

WARA W. M., PHILLIPS T. L., MARGOLIS L. W. — Radiation pneumonitis: A new approach to the derivation of time dose factors. Cancer, 1973, 32, 574—552.

WEST J., MOOR M. — Intracranial metastases: Behavioral patterns related to primary site and results of treatment by whole brain irradiation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1980, 6, 11—15.

WHARRAM M. D., PHILLIPS T. L., JACOBS E. M. — Combination chemotherapy and whole lung irradiation for pulmonary metastases from sarcomes and germinal cell tumours of the tests. Cancer, 1974, 34, 136—143.

WILKINS E. W. — The status of pulmonary resection of metastasis. Experience at Massachusetts General Hospital. In: Edit. Weiss L. și Gilbert H. A., Pulmonary metastases. Boston, 1978.

WOOD C. B., GILLES C. R., BLUMEGART L. N. — A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colo-rectal cancer. Clin. Oncol., 1976, 285—288.

Scanned with OKEN Scanner

VI.

SARCOAMELE PĂRŢILOR MOI

I. CHIRICUŢĂ, V. CERNEA

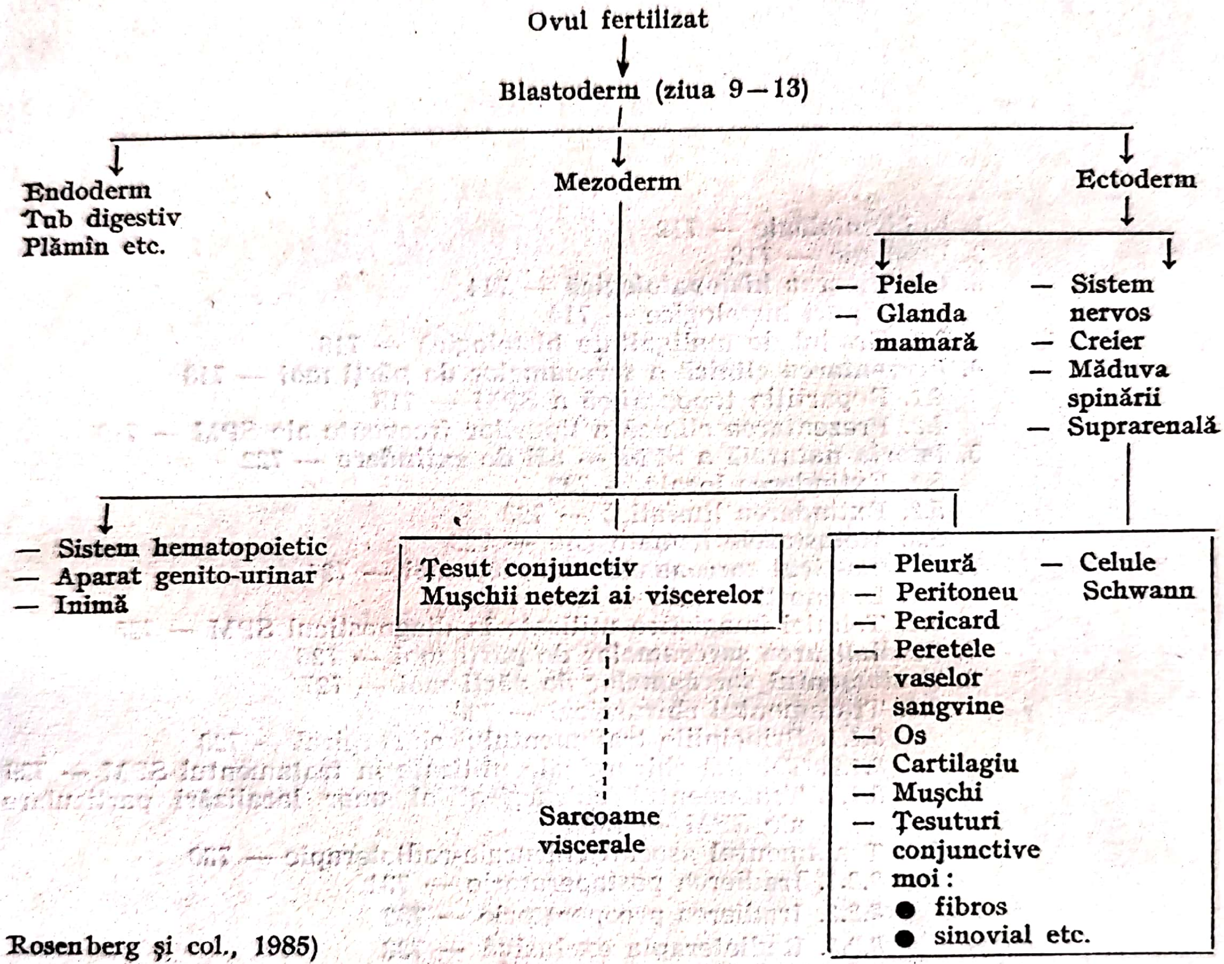
1. **Epidemiologie** — 712
2. **Etiologie** — 713
3. **Clasificarea histopatologică** — 714
   3.1. Tipuri histologice — 714
   3.2. Gradul de malignitate histologică — 716
4. **Prezentarea clinică a sarcoamelor de părţi moi** — 718
   4.1. Repartiţia topografică a SPM — 718
   4.2. Prezentarea clinică a tipurilor frecvente ale SPM — 719
5. **Istoria naturală a SPM — căi de extindere** — 722
   5.1. Extinderea locală — 722
   5.2. Extinderea limfatică — 723
   5.3. Metastazele hematogene — 723
6. **Diagnosticul sarcoamelor de părţi moi** — 724
   6.1. Diagnostic clinic — 724
   6.2. Tehnici imagistice utilizate în diagnosticul SPM — 725
7. **Stadializarea sarcoamelor de părţi moi** — 726
8. **Tratamentul sarcoamelor de părţi moi** — 727
   8.1. Tratamentul chirurgical — 728
      8.1.1. Principiile tratamentului chirurgical — 728
      8.1.2. Tehnici chirurgicale utilizate în tratamentul SPM — 729
      8.1.3. Tratamentul chirurgical al unor localizări particulare ale SPM — 730
   8.2. Tratamentul asociat chirurgie-radioterapie — 730
      8.2.1. Iradierea postoperatorie — 731
      8.2.2. Iradierea preoperatorie — 732
      8.2.3. Radioterapia exclusivă — 733
      8.2.4. Alte tehnici de iradiere — 733
      8.2.5. Iradierea profilactică pulmonară — 734
      8.2.6. Aspecte tehnice ale radioterapiei — 735
9. **Chimioterapia sarcoamelor de părţi moi** — 736
   9.1. Chimioterapia adjuvantă — 736
   9.2. Chimioterapia bolii diseminate — 737
   9.3. Chimioterapia neoadjuvantă — 738
10. **Tratamentul chirurgical al metastazelor pulmonare** — 739
11. **Rezultate şi prognostic** — 739
12. **Sarcoamele retroperitoneale** — 740
13. **Rabdomiosarcomul** — 742
14. **Concluzii** — 746

Bibliografie

Sarcoamele părţilor moi (SPM) constituie un grup heterogen de tumori derivate din ţesuturile conjunctive extrascheletice, care sînt dispuse între epiderm şi organele parenchimatoase (ţesutul fibros, adipos, muscular, sinovial etc.). Embriologic, sînt derivate în marea lor majoritate din mezodermul primitiv (tabelul VI.I) şi, în pofida unei mari varietăţi de tipuri histologice, au similitudini în ceea ce priveşte manifestarea clinică şi comportamentul biologic. Există puţine sarcoame cu origine ectodermică, cum sînt schwannoamele maligne sau epitelială ca sarcoamele endoteliilor vasculare şi pleurale (Rosenberg şi col., 1985).

TABELUL VI.I

Originea embriologică a sarcoamelor de părţi moi



Rosenberg şi col., 1985)

1.

Epidemiologie

SPM sînt tumori rare, care însumează 0,7% din toate cancerele: la copiii sub 15 ani însă, constituie 6,5% din toate neoplaziile, ocupînd locul 15, după leucemiile acute, tumorile sistemului nervos central, limfoame

Scanned with OKEN Scanner

și simpatoblastoame. Interesează în mod egal ambele sexe, iar în S.U.A. incidența este de 2 cazuri la 100 000, cu 4 500 cazuri noi și 1 600 decese pe an (Rosenberg și col., 1985).

Etiologie

Etiologia acestor tumori este puțin cunoscută. Nu există dovezi pentru o predispoziție genetică în apariția SPM. Howard și Casten (cit. Rosenberg, 1985) raportează cazul a doi frați cu rabdiomiosarcom al orbitei, dar din totalul rabdomiosarcoamelor, doar la 1 din 300 de cazuri există o asociere cu acest tip de cancer în familie.

Limfangiosarcomul brațului la femei, consecutiv mastectomiei radicale cu limfadenectomie axilară (sindromul Stewart-Treves) este probabil o consecință a edemului cronic și nu există o corelație etiologică cu cancerul de sîn.

Deși mulți bolnavi cu sarcoame ale părților moi semnalează traumatisme locale recente, nu s-a putut stabili rolul etiologic al traumatismului.

Studii recente par să indice o corelație între expunerea la acizii fenoxiacetici (erbicide) și clorofenoli și riscul de apariție a sarcoamelor de părți moi (Hardell și col., 1979).

Rolul etiologic al radiațiilor ionizante este mai bine studiat, dar în general apariția unui SPM într-un cîmp de iradiere este o raritate.

În 1980, Kim și col. (cit. Rosenbeng, 1985) găsesc în literatura mondială doar 13 cazuri de fibrosarcom al peretelui toracic, apărute la bolnavele iradiate postoperator pentru cancer de sîn. Perioada de latență în apariția fibrosarcoamelor la aceste bolnave a variat între 4 și 24 de ani, după administrarea unor doze între 2 000 și 7 800 rad.

Se citează apariția a 5 cazuri de SPM survenite la peste 5 ani după tratamentul limfomului Hodgkin (iradiere și/sau chimioterapie). Riscul de apariție a unui sarcom la supraviețuitorii peste 5 ani după tratamentul unui limfom Hodgkin este de 0,9‰ (Halpern și col., 1984).

S-a observat apariția SPM la rozătoare după implantarea de corpi străini. Sporadic s-a raportat și la om apariția unor astfel de tumori, dar incidența lor este probabil foarte mică, de vreme ce la femei cu mamoplastie nu se citează nici un asemenea caz (Rubin, 1971 — cit. Rosenberg, 1985).

3.

Clasificarea histopatologică

Oricare din țesuturile conjunctive se poate transforma malign, ceea ce reflectă în diversitatea de tipuri histologice care se întîlnește la SPM, cu toate că aspectul macroscopic, ca și manifestarea clinică pot fi asemănătoare. Există omoloage benigne pentru majoritatea tipurilor histologice, ca și leziuni care din punctul de vedere al comportamentului biologic fac trecerea dintre cele două: cu malignitate netă și benigne.

3.1.
Tipuri histologice

În prezent se utilizează o clasificare elaborată de Enzinger și Weiss (tabelul VI.II), care ia în considerare țesutul de origine al tumorii. Această clasificare este mai utilă și dă mai multe informații asupra tumorii în cauză decît cea bazată pe descrierea morfologică a populației celulare predominante.

TABELUL VI.II

Clasificarea histologică a sarcoamelor de părți moi

1) Tumori ale *țesutului fibros*	— fibrosarcomul
2) Tumori *fibrohistiocitare*	— histiocitomul fibros malign
3) Tumori ale *țesutului adipos*	— liposarcomul
4) Tumori ale *țesutului muscular*	
● neted	— leiomiosarcomul
● striat	— rabdomiosarcomul
5) Tumori ale *vaselor sangvine și limfatice*	— hemangiosarcomul — limfangiosarcomul
6) Tumori ale *țesutului sinovial*	— sarcomul sinovial
7) Tumori ale *țesutului mezotelial*	
8) Tumori ale *nervilor periferici*	— schwannomul malign
9) Tumori ale *ganglionilor autonomi*	— neuroblastomul
10) Tumori ale *cartilajului și țesutului osos*	— condrosarcomul extraosos — osteosarcomul extraosos
11) Tumori derivate din *mezenchimul pluripotent*	— mezenchimom malign
12) Tumori cu *histogeneză incertă*	

(Enzinger și Weiss (modificat), 1983 — cit. Rosenberg, 1985).

În general, orice sarcom are aspectul morfologic al celulei de origine, dar tendința la diferențiere a acestor celule duce la aspecte histologice polimorfe, care adesea fac dificilă încadrarea histogenetică a unei tumori anume. Aceasta se reflectă în discordanțele care apar între anatomopatologi cu experiență cu privire la încadrarea histogenetică a unui sarcom oarecare.

Variațiile mari în frecvența cu care este raportat un anumit tip histologic se datorează mai probabil acestor situații, decît unei diferențe reale în incidența acelei tumori (Costa, Weseley, Rosenberg, 1984) (tabelul VI.III).

TABELUL VI.III

Frecvența relativă a diferitelor tipuri histologice ale SPM

Autor	Schieber, Graham	Hare, Cerny	Pack, Ariel	Martin și col.	Ferrell, Frable	Shiu și col.	Simon, Enneking	Russell și col.	Lindberg și col.	Suit	Potter și col.
Anul	1962	1963	1964	1965	1972	1975	1976	1977	1977	1983	1984
Nr. cazuri	125	200	717	898	117	297	54	1 215	166	315	307
Tip histologic:	Procentul %										
Neclasificat	0	28,5	36,4	14,8	0	7,1	5,6	10,0	6,0	16,5	9,5
Liposarcom	16,0	11,5	14,6	26,9	17,0	27,6	18,5	18,2	12,7	15,2	18,3
Rabdomiosarcom	16,0	5,0	13,9	20,6	30,0	15,5	5,6	19,3	9,6	4,1	2,9
Sinoviosarcom	0,8	2,5	8,4	3,0	2,5	14,1	5,6	6,9	10,2	3,8	19,5
Neurofibrosarcom	3,2	0	6,4	0	0	5,4	0	4,9	19,3	6,0	6,8
Fibrosarcom	44,0	43,0	5,4	24,1	33,0	20,2	37,0	19,0	13,3	16,8	3,6
Angiosarcom	4,8	0	2,6	0,3	0	2,0	0	2,7	1,2	3,2	1,6
Leiomiosarcom	6,4	6,5	0	6,3	4,0	2,4	0	6,5	4,2	7,6	11,4
Mezenchimom	0	0	0	0	0	0,3	0	0,3	0	0,9	0
Histiocitom fibros malign	0	0	0	0	0	1,0	20,4	10,5	17,5	15,6	22,8
Altele	8,8	3,0	12,1	4,0	13,5	2,4	7,4	1,7	6,0	10,2	3,6

(Rossenberg, 1985 — modificat).

3.2.
Gradul de malignitate histologică

În ultimii ani, gradul de malignitate histologică a devenit un indicator al comportamentului biologic al unei tumori cu valoare prognostică mai mare decît tipul histologic.

În stabilirea gradului de malignitate a unei tumori există adesea dificultăți cu privire la reproductibilitatea sistemului folosit. Recent, un colectiv de la Institutul Gustave Roussy din Paris a propus un sistem de stabilire a gradului de diferențiere, bazat pe 3 criterii: diferențierea tumorii, numărul de mitoze și necroza tumorală (tabelul VI. IV).

TABELUL VI.IV

Gradule de malegnitate nistologică a sarcoamelor de părți moi (sistemul I.G.R.)

Diferențierea tumorală

Scor 1: Sarcoame cu aspect apropiat de țesutul mezenchimal adult normal. Exemplu: liposarcomul bine diferențiat, fibrosarcomul bine diferențiat.
Scor 2: Sarcoame la care diagnosticul histopatologic este cert. Exemplu: sinoviosarcomul bifazic, liposarcomul mixoid, sarcomul alveolar al părților moi.
Scor 3: Sarcoame embrionare, sarcoame nediferențiate și sarcoame cu origine histologică incertă.

Numărul de mitoze

Scor 1: 0—9 mitoze pe 10 cîmpuri microscopice.
Scor 2: 10—19 mitoze pe 10 cîmpuri.
Scor 3: Peste 20 mitoze pe 10 cîmpuri.
Măsurarea numărului de mitoze s-a făcut la g × 400 pe 10 cîmpuri adiacente și succesive.

Necroza tumorală

Scor 0: Nu se găsește necroză tumorală pe nici un cîmp examinat.
Scor 1: Necroză prezentă pe mai puțin de 50% din suprafața tumorală examinată.
Scor 2: Necroză prezentă pe mai mult de 50% din suprafața tumorală examinată.

Gruparea pe grade de diferențiere

Grad I — scor total 2 sau 3
Grad II — scor total 4 sau 5
Grad III — scor total 6, 7 sau 8

Scorul total se obține prin sumarea scorurilor obținute pentru fiecare din cele 3 criterii histologice.

(Coindre, Trojani, Contesso, 1986).

Utilizînd acest sistem de stabilire a gradului de malignitate, autorii obțin un nivel de concordanță de 75% între diferiți anatomopatologi, semnificativ mai bun decît cu orice alt sistem folosit anterior.

Rezultatele unui alt studiu provenind de la Institutul Național de Cancer al S.U.A., publicate în 1984, arată că necroza tumorală este cel mai important parametru histopatologic cu valoare predictivă atît pentru supraviețuirea globală, cît și pentru supraviețuirea fără semne de boală. Autorii propun un sistem de grading histopatologic bazat pe intensitatea necrozei tumorale, pentru a distinge tumorile agresive. Leziunile G.I. au un potențial de metastazare minim, cele G.II cu necroză minimă sau absentă au o supraviețuire bună, iar cele G.III cu necroză pronunțată au

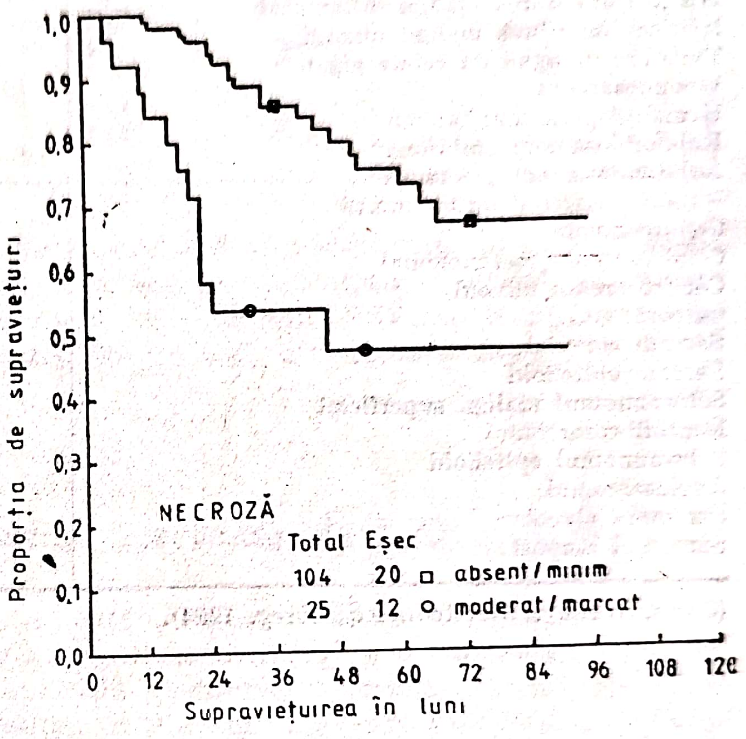


Fig. VI.1. — Institutul Național de Cancer al SUA. Corelația dintre gradul necrozei tumorale și prognostic la bolnavi cu sarcoame ale părților moi.

un potențial ridicat de metastazare, iar supraviețuirea pacienților cu acest tip de leziuni este mică (fig. VI.1) (Costa, Wesley, Glatstein și col., 1984).

În același studiu se arată că există o corelație între tipul histologic al unui sarcom și frecvența cu care acest tip histologic corespunde unui anumit grad de diferențiere (tabelul VI.V).

Toate aceste date subliniază importanța gradului de malignitate histopatologică, ca un factor decisiv în adoptarea unei strategii terapeutice corecte, adaptată comportamentului biologic al tumorii.

Desigur, există dificultăți în stabilirea gradului de malignitate, ca și în specificarea tipului histologic al unui sarcom, dar clinicianul trebuie să revadă împreună cu anatomopatologul preparatul histologic și trebuie făcut orice efort pentru precizarea gradului de malignitate, chiar dacă încadrarea într-un tip celular anume nu este posibilă (Rosenberg, 1985).

TABELUL VI.V

Gradul de malegnitate a sarcoamelor de părţi moi

Tipul histologic	Grad de malignitate		
	1	2	3
Liposarcom bine diferenţiat	×	—	—
Liposarcom mixoid	×	—	—
Liposarcom cu celule rotunde	—	×	×
Liposarcom pleomorfic	—	—	×
Fibrosarcom	—	×	×
Histiocitom fibros malign	—	×	×
Histiocitom fibros malign inflamator	—	×	×
Histiocitom fibros malign mixoid	—	×	—
Tumoare malignă cu celule gigante	—	×	×
Leiomiosarcom	×	×	×
Hemangiopericitom malign	×	×	×
Rabdomiosarcom embrionar	—	—	×
Rabdomiosarcom pleomorfic	—	—	×
Rabdomiosarcom forma mixtă	—	—	×
Condrosarcom	×	×	×
Condrosarcom mezenchimal	—	—	×
Condrosarcom mixoid	×	×	—
Osteosarcom	—	—	×
Sarcom sinovial	—	—	×
Sarcom epitelioid	—	×	×
Schwannomul malign superficial	—	×	—
Neurofibrosarcomul	×	×	×
Schwannomul epitelioid	—	×	×
Angiosarcomul	—	×	×
Sarcomul alveolar	—	—	×
Sarcomul Kaposi	—	×	×

(Costa, Wesley, Glatstein, Rosenbreg, 1984).

4. Prezentarea clinică a sarcoamelor de părţi moi

4.1. Repartiţia topografică a SPM

Ţesutul conjunctiv este ubicuitar şi de aceea SPM pot să apară în orice regiune topografică. Ele pot să apară şi în organele viscerale şi au ca punct de plecare stroma acestor organe. În capitolul de faţă nu vor fi discutate însă sarcoamele viscerale, acestea făcînd obiectul altor capitole. În tabelul VI.VI. se arată (Rosenberg şi col., 1985), repartiţia topografică a SPM, aşa cum reiese din 4 studii ale unor instituţii importante din S.U.A.

Repartiția topografică a SPM

	Scheiber și co., 1962	Russell și col. 1977	Lindberg și col. 1975	Suit și col. 1983	Potter și col. 1984
Nr. bolnavi	125	1 295	166	315	307
Prezentare:	% *din totalul pacienților*				
Cap și gît	12,8	15,0	9,0	6,0	3,9
Trunchi	31,2	32,0	25,9	29,2	27,4
Mediastin		(1)		(2)	(11,7)
Retroperitoneal	3,0	13,0	9,0	12,7	19,2
Extremitatea superioară	16,0	13,0	25,9	13,3	49,5
Extremitate inferioară	40,0	40,0	39,2	38,4	37,4

Se vede că aproximativ 40% din SPM sînt localizate la extremitatea inferioară și aproximativ 75% din acestea deasupra articulației genunchiului. La extremitățile superioare, ca și la cap și gît, se localizează cîte 15%, iar la trunchi aproximativ 30%; 10% din acestea apar în spațiul retroperitoneal.

4.2. Prezentarea clinică a tipurilor frecvente ale SPM

Comportamentul biologic al sarcoamelor de părți moi este în primul rînd condiționat de gradul de malignitate histologică și mai puțin de tipul histologic; totuși, considerăm utilă prezentarea particularităților unor tipuri histologice mai frecvente, redate din tratatul lui DeVita (1985).

• *Fibrosarcomul* a fost tipul histologic cel mai frecvent întîlnit înainte de 1965, dar identificarea unor alte subtipuri histologice ale SPM a făcut ca diagnosticarea lui să fie mai puțin frecventă. Stout (cit. Rosenberg, 1985) este de părere că termenul de fibrosarcom trebuie rezervat tumorilor alcătuite din celule care derivă din fibrocite.

• *Rabdomiosarcomul* însumează 15% din totalitatea sarcoamelor. Avînd în vedere că masa musculară scheletică la majoritatea adulților trece de 40% din greutate, acest tip histologic raportat la greutatea totală a țesutului muscular striat este cel mai rar întîlnit. Celulele musculare striate sînt foarte diferențiate, ceea ce probabil explică raritatea tumorilor maligne derivate din mușchiul striat. Sînt descrise 3 subtipuri ale rabdomiosarcomului: pleomorfic, alveolar și embrionar, ultimele două întîlnite aproape exclusiv la copii. Termenul rabdomiosarcom botrioid se referă la aspectul macroscopic polipoid mai frecvent pentru rabdomiosarcoame embrionare ale aparatului urogenital la copii. Detalii asupra diagnosticului, tratamentului și progreselor obținute în ultimii ani vor fi expuse într-un subcapitol aparte.

• *Leiomiosarcomul* este derivat din mușchiul neted; poate să ia naștere din peretele vaselor sangvine și astfel să apară oriunde în

organism. Poate să apară și în viscere. Frecvent apare în spațiul retroperitoneal și are o evoluție agresivă.

- *Liposarcomul* derivă din țesutul adipos; raportul bărbați/femei este de 1,5 : 1 și sînt descrise cazuri de tumori multicentrice. Sînt descrise 4 subtipuri histologice: bine diferențiat, mixoid, lipoblastic (sau cu celule rotunde) și pleomorfic. Liposarcomul bine diferențiat este caracterizat prin evoluție locală agresivă, dar metastazarea este tardivă. Liposarcomul lipoblastic este o tumoare foarte vascularizată și, la fel ca și pentru tipul pleomorfic, metastazarea este rapidă; supraviețuirea la 5 ani nu depășește 20—30%.
- *Sarcomul sinovial* este o tumoare malignă derivată din țesutul tenosinovial, apare mai frecvent în deceniile 2—4 de viață, extremitatea inferioară fiind mai frecvent interesată. Poate să apară și în peretele abdominal sau mușchii scheletici ai trunchiului. Sînt descrise 2 subtipuri histologice: tipul monofazic, caracterizat prin prezența unor celule fuziforme de aspect monoton și tipul bifazic, care conține și celule cuboide epiteliale ce amintesc de un carcinom. Sînt posibile calcificări intratumorale, care au un aspect radiologic caracteristic.
- *Neurofibrosarcoamele* sînt tumori maligne cu origine în teaca neurală; se mai numesc și sarcoame neurogenice sau schwanoame maligne. Pot apărea oriunde în organism și sînt frevent asociate cu neurofibromatoza von Recklinghausen, care este o boală ereditară caracterizată prin multiple leziuni neurofibromatoase și modificări ale pigmentării pielii (pete „de cafea cu lapte"). Aproximativ la 10% din bolnavii cu neurofibromatoză se sarcomatizează leziunile.
- *Angiosarcoamele* — hemangiosarcoamele și limfangiosarcoamele — derivate din vasele sangvine, respectiv limfatice. În majoritatea lor sînt tumori cu grad ridicat de malignitate. Sînt tumori rare, care constituie 2% din totalul SPM. În 1948 Stuart și Treves (cit. Rosenberg, 1985) raportează 6 cazuri de limfangiosarcom consecutive limfedemului cronic la bolnave cu mastectomie radicală. În 1972 Woodward publică 23 de cazuri înregistrate la Clinica Mayo și face revista literaturii pînă la acea dată, găsind în total 163 de cazuri de limfangioasarcoame postmastectomie, apărute la o medie de 10 ani după intervenție. Evoluția acestor tumori difuze este agresivă și majoritatea autorilor propun amputația sau dezarticulația umărului (Rosenberg, 1985).
- *Hemangiopericitomul* este un sarcom cu origine probabilă în pericite (celule derivate probabil din țesutul muscular neted al vaselor sangvine mici). Există și hemangiopericitoame benigne. Tratamentul este comun cu al celorlalte sarcoame, iar supraviețuirea la 5 ani este de aproximativ 50%.
- *Histiocitomul fibros malign* este probabil un grup de tumori care au în comun originea în histiocitele tisulare (O'Brien și Stout, cit. Rosenberg, 1985). Alți autori consideră că originea acestor tumori ar fi o celulă mezenchimală pluripotentă cu capacitatea de a se diferenția în fibroblast sau histiocit (Forestier, 1981). În ultimii ani acest diagnostic este foarte des formulat și pentru mulți autori pare să fie cea mai frecventă tumoare de părți moi (Langsam, 1978; Rosenberg, 1985).
- *Sarcomul alveolar de părți moi* are un aspect histologic caracteristic, dar celula de origine nu este cunoscută. Deși este o leziune net ma-

lignă, evoluția este de lungă durată, supraviețuirea între 5 și 15 ani fiind posibilă chiar în prezența metastazelor. Supraviețuirea la 5 ani este în jur de 60%.

• *Sarcomul epitelioid:* celula de origine este neprecizată. Apare aproape exclusiv la extremități, de obicei la mînă sau picior. Incidența adenopatiilor regionale este mai mare decît pentru celelalte sarcoame (30%).

• *Sarcomul Kaposi* (SK) a fost descris în 1872 de Kaposi ca un sindrom caracterizat prin leziuni tumorale cutanate pigmentate multiple, fără cauză cunoscută. Aceste tumori au fost presupuse ca avînd originea în celulele endoteliale. Sînt descrise 3 varietăți clinice ale sarcomului Kaposi (tabelul VI.VII). Varianta clasică apare la bărbații în vîrstă din Europa și SUA. Este o tumoare rară și în 1965, făcînd o revistă a literaturii mondiale pe 38 de ani, Reynolds (cit. Rosenberg, 1985) găsește doar 70 de cazuri. Boala debutează prin apariția unor leziuni nodulare mai ales la extremitățile inferioare; evoluția este lentă, iar rezultate paliative bune se obțin cu radioterapie. Mulți din bolnavii cu această variantă a sarcomului Kaposi fac pe parcursul evoluției un al doilea cancer, mai frecvent de tipul limfoamelor maligne.

TABELUL VI.VII

Variantele clinice ale sarcomului Kaposi (SK)

Tipul SK	Vîrsta (ani)	Raport bărbați/femei	Leziuni cutanate	Adenopatie	Evoluție
European	50—70	15 : 1	Extremitățile inferioare	Rar	lentă, progresivă
African: — adulți	25—44	17 : 1	— idem —	Rar	lentă, progresivă, uneori cu exacerbarea leziunilor locale
— copii	1—10	3 : 1	Rare	Frecvent	rapid, progresivă, evoluție fatală
SK asociat cu SIDA(x)	25—50	20 : 1	Extremitățile superioare, torace, cap	Frecvent	rapid progresivă, adesea fatală

* SIDA — sindromul imunodeficitar dobîndit;
Rosenberg, 1985, modificat).

În 1950 a fost descrisă varianta africană a sarcomului Kaposi, care în anumite regiuni ale Africii este relativ frecventă și anume 3—9% din totalul cancerelor. Evoluția acestei boli este mai agresivă decît a variantei europene sau nordamericane. Rezultate bune au fost obținute cu chimioterapie cu actinomicină D, vincristină și DTIC (Steis, cit. Rosenberg, 1985).

Scanned with OKEN Scanner

Recent, în SUA, sarcomul Kaposi a fost semnalat cu frecvență crescută în asociere cu sindromul imunodeficitar dobîndit (SIDA). Evoluția este deosebit de agresivă, cu deces din cauza bolii sau a complicațiilor datorate stării de imunodeficiență.

Tratamentul sarcomului Kaposi nu face obiectul capitolului de față, dar, în rezumat, leziunile de mici dimensiuni (stadiul I) pot fi eficient tratate prin excizie chirurgicală sau iradiere locală. Stadiile avansate sînt tratate în prezent cu o combinație citostatică formată din doxorubicină (adriamicină), bleomicină și vinblastină (ABV), înregistrîndu-se răspunsuri la aproximativ 80% din cazuri (Rosenberg, 1985).

• *Mezoteliomul* este o tumoare ce derivă din celulele seroaselor (pleură, pericard, peritoneu), care apare mai frecvent la muncitorii din minele de azbest din Africa de Sud. Se consideră că tumoarea apare între 10 și 30 de ani după expunerea la azbest. În SUA se înregistrează aproximativ 4 000 de decese anual prin mezotelioame maligne. Sînt descrise două tipuri histopatologice: tipul epitelial și tipul fibros. În mod obișnuit, bolnavii au pleurezii sau îngroșări pleurale la baza plămînilor sau la scizuri.

Tratamentele actuale sînt puțin eficiente, supraviețuirea medie din momentul diagnosticului fiind de 12 luni. Puțini bolnavi beneficiază de pleuro-pneumonectomii radicale iar vindecările sînt rare. Radioterapia este eficientă pentru ameliorarea durerii. Adriamicina dă răspunsuri de scurtă durată la 30% din cazuri (Rosenberg, 1985).

5. Istoria naturală a SPM. Căi de extindere

Cunoașterea istoriei naturale a modalităților de extindere, ca și a sediului eșecurilor, sînt achiziții ale clinicii oncologice, care au dus în ultimii ani la fundamentarea strategiei terapeutice și la ameliorarea rezultatelor tratamentului SPM.

5.1. Extinderea locală

Sarcoamele părților moi sînt tumori agresive care invadează structurile învecinate din aproape în aproape, de-a lungul planurilor anatomice (fasciale, muculare, vase, nervi). Deși aspectul macroscopic este adesea al unei tumori încapsulate; în realitate nu există o capsulă peritumorală conjunctivă, iar atunci cînd această „pseudocapsulă" există, este formată din celule normale sau tumorale comprimate de creșterea tumorii. Prelungiri ale procesului tumoral străbat totdeauna această pseudo-

capsulă. Aceasta explică de ce simpla disecție de-a lungul acestui plan de clivaj (adesea numită „enucleare“) este urmată în 90% din cazuri de recidive locale. Acest procedeu chirurgical, cu totul insuficient ca extindere, lasă pe loc agregate celulare tumorale (Karakousis, 1982; Rosenberg, 1985). Lindberg (cit. Rosenberg, 1985) afirmă că 80% din recidivele locale apar în primii 2 ani, iar la 3 ani recidiva este prezentă la 100% din bolnavii la care s-a practicat o simplă enucleare a tumorii.

5.2. Extinderea limfatică

Metastazele ganglionare sînt puțin frecvente pentru majoritatea tipurilor histologice ale SPM (tabelul VI.VIII) fiind apanajul stadiilor avansate.

TABELUL VI.VIII

Frecvența metastazelor ganglionare la bolnavii cu SPM

Histologie	Nr. bolnavilor	Incidența metastazelor ganglionare	
		Nr.	%
Liposarcom	288	15	5,7
Fibrosarcom	1 083	55	5,1
Rabdomiosarcom	888	108	12,2
Sinoviosarcom	535	91	17,0
Neclasificabil	125	11	8,8
Neurofibrosarcom	60	0	0

(Rosenberg, 1985, modificat)

Incidența metastazelor ganglionare este mai mare pentru sinoviosarcom (17%) și rabdomiosarcom (12%).

5.3. Metastazele hematogene

Metastazele pulmonare sînt principala cauză de eșec la bolnavii cu sarcoame cu grad ridicat de malignitate. O analiză a cazurilor anilor 1975—1982 ai Institutului Național de Cancer al SUA, care însumează 307 bolnavi cu SPM cu grad ridicat de malignitate, relevă 107 cazuri cu recivida bolii, iar din acestea la 52% au apărut metastaze pulmonare izolate. Marea majoritate a metastazelor pulmonare (80%) apar în primii 2 ani de la tratamentul tumorii primare. Supraviețuirea medie de la apariția metastazelor pulmonare este de 6—12 luni (fără rezecția lor) (Potter, Glenn, Kinsella — cit. Rosenberg, 1985). Deoarece plămînul este sediul de elecție al metastazelor mulți autori recomandă rezecția agresivă

a acestor metastaze. Aproximativ 20% din bolnavii cu determinări pulmonare rezecabile pot fi vindecați (Mountain, 1984).

Alte determinări metastatice apar cu frecvență redusă, cum sînt cele osoase, hepatice sau în părțile moi.

6. Diagnosticul sarcoamelor de părți moi

6.1. Diagnostic clinic

În mod obișnuit, SPM apare sub forma unei mase tumorale nedureroase. Dezvoltarea acestor tumori în masa musculară se face prin compresiune directă și deoarece rareori sînt interesate organe vitale, simptomatologia este puțin caracteristică. Simptomele, cînd apar, sînt datorate presiunii sau tracțiunii exercitate asupra nervilor sau mușchilor învecinați. Nu există semne clinice distinctive între tumorile maligne ale părților moi și cele benigne; de aceea, orice tumoare persistentă în părțile moi, mai ales dacă crește trebuie biopsiată. Chiar și tumori subcutanate mobile, sugestive pentru un lipom, pot fi uneori maligne. Doar dacă formațiunea tumorală este prezentă și nu s-a modificat pe parcursul mai multor ani, este posibil ca intervenția să fie evitată.

Biopsia este obligatorie pentru diagnostic, fiind un moment important și în tratament, deoarece locul unde s-a făcut biopsia trebuie totdeauna îndepărtat cu ocazia exciziei definitive. De aceea, biopsia trebuie astfel făcută, încît să nu împiedice excizia completă ulterioară.

Puncția-biopsie are inconvenientul prelevării unui fragment prea mic de țesut, astfel că diagnosticul tipului hstologic este uneori dificil, iar precizarea gradului de malignitate adesea imposibilă. Cunoscînd faptul că opțiunea terapeutică este în cea mai mare măsură condiționată de gradul de malignitate, este preferabilă biopsia pentru prelevarea unui fragment suficient de țesut tumoral.

SPM se extind centrifug de-a lungul fasciilor, în zonele de minimă rezistență și comprimă țesuturile învecinate. Acestea formează în jurul tumorii o pseudocapsulă, care totdeauna este perforată de prelungiri ale tumorii; de aceea, simpla „enucleare" a tumorii nu este niciodată curativă. Excizia la marginea acestei pseudocapsule duce adesea la diseminarea celulelor tumorale în țesuturile învecinate, complicînd astfel tratamentul chirurgical ulterior, Din aceste motive, biopsia excizională pentru precizarea diagnosticului este recomandabilă doar pentru leziuni mici, sub 3 cm. Pentru leziunile mai mari este recomandabilă biopsia „în ic", printr-o incizie de mici dimensiuni, dar care să preleveze un fragment suficient de țesut. Hemostaza în cursul operației este de mare importanță,

deoarece hematoamele apărute după biopsie sînt o cale de extindere locală a tumorii (Rosenberg, 1985). Modul în care este făcută biopsia este important și pentru întocmirea planului de iradiere postoperatorie, deoarece în cîmpul de iradiere sînt incluse și zonele potențial invadate tumoral, care sînt cu atît mai mari, cu cît cîmpul operator este mai mare.

În principiu, incizia pentru o bună biopsie trebuie să fie paralelă cu axul longitudinal al mușchiului subiacent.

Pentru stabilirea tehnicii chirurgicale, ca și a tehnicii de iradiere, este necesară o reconstituire tridimensională a extinderii locale a tumorii, ca și a țesuturilor posibil invadate microscopic.

Examenul clinic precizează dimensiunea aproximativă a tumorii, fixarea la țesuturile profunde sau superficiale, ca și situația ei în raport cu incizia făcută cu ocazia biopsiei.

6.2. Tehnici imagistice utilizate în diagnosticul SPM

Tehnicile imagistice care dau informațiile cele mai utile cu privire la extinderea tumorii sînt:

— radiografia (eventual xerografia) segmentului afectat;
— tomografia computerizată, studiul prin RMN (rezonanța magnetică nucleară) a regiunii afectate;
— tomografia computerizată pulmonară completă și
— arteriografia (în anumite situații).

Tomografia computerizată este examinarea cu cea mai mare valoare, deoarece permite delimitarea precisă a compartimentului muscular sau a structurilor macroscopic invadate de tumoare. Informați asemănătoare aduce RMN.

Arteriografia, în anumite situații, dă informații despre situația tumorii în raport cu vasele mari ale regiunii, eventuale deplasări sau compresiuni ale acestor vase sau chiar interesarea lor de către procesul tumoral. Faza venoasă a arteriografiei oferă informații cu privire la drenajul venos, care în timpul intervenției chirurgicale poate să constituie o cale de embolizare a celulelor tumorale. Valoarea arteriografiei este minimă în cazul tumorilor recidivate sau a leziunilor incomplet excizate (Levin, cit. Rosenberg, 1985).

Scintigrafia osoasă poate pune în evidență o reacție periostală datorată unei irigații sangvine mai abundentă în vecinătatea tumorii dar o scintigramă osoasă pozitivă nu este neapărat un semn de interesare osoasă. De altfel, interesarea osoasă de către SPM este rară.

Tomografia computerizată pulmonară completă este absolut necesară pentru evaluarea interesării pulmonare, deoarece acesta este sediul de predilecție al metastazelor.

Adenopatiile regionale sînt rare în SPM, sub 3% (Ghilezan, 1983) și de aceea limfografia nu este indicată. Rabdomiosarcomul, o tumoare caracteristică copiilor, metastazează mai frecvent în ganglionii regionali (se va discuta în subcapitolul corespunzător).

7.

Stadializarea sarcoamelor de părţi moi

Cel mai important discriminat prognostic în SPM este gradul de malignitate histologică a tumorii primare şi de aceea acest element a fost introdus în sistemul de stadializare TNM al UICC, folosindu-se în prezent un sistem TNMG (tabelul VI.IX). Alături de gradul de maligni-

TABELUL VI.IX

Stadializarea TNMG a sarcoamelor de părţi moi

T *Tumoare primară*

T_1 — tumoare mai mică de 5 cm
T_2 — tumoare de 5 cm sau mai mare
T_3 — tumoare invadează macroscopic osul, trunchiurile vasculare sau nervoase

N *Adenopatia regională*

N_0 — fără metastaze verificate histologic în ganglionii limfatici regionali
N_1 — cu metastaze limfatice ganglionare verificate histologic

M *Metastaze la distanţă*

M_0 — fără metastaze la distanţă
M_+ — metastaze la distanţă prezente

G *Gradul de malignitate histologică*

G_1 — redus
G_2 — moderat
G_3 — ridicat

Stadiul I

I_a	$G_1T_1N_0M_0$	— tumoare G_1 mai mică de 5 cm, fără adenopatie regională sau metastaze la distanţă
I_b	$G_1T_2N_0M_0$	— tumoare G_1 cu diametru de 5 cm sau mai mare, fără adenopatie regională sau metastaze la distanţă

Stadiul II

II_a	$G_2T_1N_0M_0$	— tumoare G_2 mai mică de 5 cm, fără adenopatie regională sau metastaze la distanţă
II_b	$G_2T_2N_0M_0$	— tumoare G_2 cu diametrul egal sau mai mare de 5 cm, fără adenopatie regională sau metastaze la distanţă.

Stadiul III

III_a	$G_3T_1N_0M_0$	— tumoare G_3 mai mică de 5 cm, fără adenopatie regională sau metastaze la distanţă
III_b	$G_3T_2N_0M_0$	— tumoare G_3 cu diametrul egal sau mai mare de 5 cm, fără adenopatie regională sau metastaze la distanţă
III_c	$G_{1-3}T_{1-2}N_+M_0$	— tumoare indiferent de grad sau dimensiuni, (fără invazie), cu adenopatie regională, dar fără metastaze la distanţă

Stadiul IV

IV_a	$G_{1-3}T_3N_{0-1}M_0$	— tumoare indiferent de grad, care invadează osul, vasele mari, trunchiurile nervoase principale, pielea, cu sau fără adenopatie regională, dar fără metastaze la distanţă
IV_b	$G_{1-3}T_{1-3}N_{0-1}M_1$	— metastaze la distanţă

(Russel, Cohen, Enzinger şi co., 1977).

Scanned with OKEN Scanner

ţate, în ordinea importanţei urmează dimensiunea tumorii primare (categoria T). Corelaţia dintre acest sistem de stadializare şi prognostic la peste 1 200 de bolnavi este arătată în fig. VI.2.

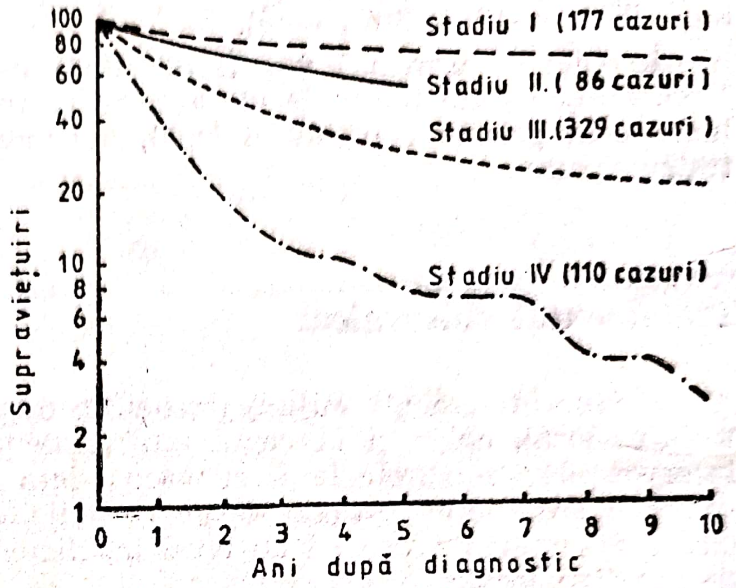


Fig. VI.2. — Corelaţia dintre stadiul bolii şi supravieţuire la 1 200 de bolnavi cu SPM (Russell şi col., 1977).

Alţi factori de prognostic consideraţi importanţi sînt localizarea tumorii primare (proximală sau distală), ca şi interesarea ganglionară (tabelul VI.X).

TABELUL VI.X

Factori cu importanţă prognostică la bolnavi cu SPM

— gradul de malignitate histologică
— localizarea (proximal, distal)
— dimensiunea tumorii
— interesarea ganglionară

(Rosenberg şi col., 1985)

8.

Tratamentul sarcoamelor de părţi moi

Chirurgia, mai mult sau mai puţin radicală, a fost mult timp singurul tratament al sarcoamelor de părţi moi, dar chiar după intervenţii largi, rata recidivelor locale este de 25—39%, iar după amputaţii de 18% (Karakousis, 1982, 1986; Rosenberg, 1985). Pentru îmbunătăţirea controlului local şi a supravieţuirii au fost introduse cu scop adjuvant radioterapia şi chimioterapia (sistemică sau pe cale arterială). Rezulta-

Scanned with OKEN Scanner

tele procedeelor chirurgicale conservatoare (cu păstrarea extremităților) asociate cu iradierea și/sau chimioterapia adjuvată sînt, potrivit experienței unor centre înalt specializate, comparabile cu cele ale chirurgiei clasice extinse (amputația), dar rezultatele funcționale sînt mult mai bune (Eilber, 1984; Suit, 1985).

În cele ce urmează vor fi discutate indicațiile fiecărei metode de tratament, bazele raționale ale asocierilor terapeutice și rezultatele evaluate prin prisma controlului local, a supraviețuirii și a complicațiilor tratamentului.

8.1. Tratamentul chirurgical

Chirurgia este un mijloc terapeutic esențial pentru asigurarea controlului local, chiar și în cazul unui tratament multimodal. Amploarea intervențiilor chirurgicale a cunoscut de-a lungul anilor variații între extrema amputației urmată de grave deficite funcționale și simpla enucleare a tumorii, procedeu cu totul insuficient, urmat în 90% din cazuri de recidive locale.

În ultimii ani, datorită progreselor radioterapiei și chimioterapiei (apariția energiilor înalte și a unor combinații citostatice eficiente), asocierea acestor două metode cu procedee chirurgicale conservatoare (salvarea membrelor) asigură un bun control local și rezultate funcționale satisfăcătoare.

Așa se explică faptul că dacă în anii '50 amputația era procedeul chirurgical cel mai folosit, în prezent un număr redus de bolnavi ajung la amputație și aceasta doar în caz de eșec al tratamentului asociat, sau pentru cazurile avansate local (Rosenberg, 1985).

8.1.1. Principiile tratamentului chirurgical

Excizia chirurgicală este tratamentul de elecție al SPM și are ca obiectiv eradicarea completă a formațiunii tumorale și a prelungirilor acesteia. Așa cum se știe, SPM se extind centrifug și comprimă țesutul, în care se dezvoltă, formîndu-se astfel la marginea tumorii un spațiu de clivaj care dă tumorii aspect incapsulat. Nu este însă vorba de o capsulă reală: prelungiri microscopice ale procesului tumoral străbat totdeauna această pseudocapsulă pe o distanță apreciabilă, uneori pînă la 8—10 cm. (Enneking, 1981; Karakousis, 1982). Acest fapt se reflectă și în rata recidivelor locale, care este de 5% cînd marginile piesei de exereză sînt histologic neinvadate de țesut tumoral și de 89% cînd conțin celule tumorale (tabelul VI.XI).

De aceea, mulți autori recomandă ca marginea exciziei chirurgicale să fie de cel puțin 6 cm în jurul tumorii sau chiar mai mult, dacă situația anatomică o permite (Karakousis, 1982). Respectarea acestui principiu poate duce uneori la deficite funcționale importante. Asocierea

TABELUL VI.X

Corelaţia dintre invazia tumorală a marginilor piesei de exereză şi rata recidivelor locale

Autori	Margini histologic negative	Margini histologic pozitive
	Nr. recidive locale	Total recidive
Simon şi Enneking	1/46	8/8
Markhede şi col.	5/76	16/19
Total	6/122 (5%)	24/27 (89%)

(Rosenberg, 1985).

iradierii postoperatorii a făcut posibilă scăderea limitei de rezecţie la 3 cm peritumoral, important fiind însă ca întreaga tumoare macroscopică să fie extirpată. Extinderile microscopice ale bolii pot fi cu succes controlate de iradiere (Karakousis, 1986; Suit, 1985).

8.1.2. Tehnici chirurgicale utilizate în tratamentul SPM

Recent, Simon şi Enneking (cit. Rosenberg, 1985) propun o clasificare a tipurilor de intervenţii chirurgicale folosite în tratamentul SPM.

Biopsia incizională constă în prelevarea unui fragment tumoral şi este un procedeu diagnostic.

Biopsia excizională (excizia locală) constă în excizia formaţiunii tumorale şi a pseudocapsulei, care este o limită macroscopică a tumorii, dar care este „perforată" de prelungiri tumorale microscopice şi care prin acest procedeu sînt totdeauna lăsate pe loc. Rata recidivelor locale cu acest procedeu este de 90% (Karakousis, 1986).

Excizia largă constă în extirparea tumorii împreună cu margini de ţesut adiacent histologic neinvadat tumoral, fără a îndepărta însă întreaga structură anatomică în care s-a dezvoltat tumoarea. Cu acest procedeu, rata recidivelor locale este de 25—35% (Karakousis, 1982).

Rezecţia locală radicală (rezecţia compartimentală) constă în extirparea formaţiunii tumorale împreună cu întregul compartiment anatomic în care s-a dezvoltat tumoarea. Acest procedeu implică exereza unui compartiment muscular în întregime (de la origine la inserţie), cu planurile fasciale adiacente, uneori incluzînd şi osul sau articulaţia, dacă acestea sînt incluse în compartimentul anatomic corespunzător (aceasta nu necesită totdeauna amputaţia, deoarece se fac proteze articulare).

Amputaţia este necesară pentru tumorile situate profund, cu interesarea unor planuri fasciale multiple ale marilor trunchiuri sangvine sau nervoase sau cînd este interesat direct osul. Decizia pentru nivelul de amputaţie se face în funcţie de localizarea şi gradul de invazie proximală a tumorii. Astfel, amputaţia deasupra genunchiului se face pentru tumori situate sub genunchi, iar amputaţia sub genunchi este rezervată tumorilor joase ale gambei sau tumorilor tălpii.

Scanned with OKEN Scanner

Controlul local este similar pentru rezecțiile compartimentale și amputație, rata recidivei locale fiind de 12—18% (tabelul VI.XII). (Owens, 1985; Rosenberg, 1985).

TABELUL VI.XII

Controlul local al SPM ale extremităților după chirurgie radicală

	Simon și Enneking	Shiu și col.
Nr. total bolnavi — Rezecție locală radicală — Amputație	54 26 (46%) 29 (54%)	297 158 (53%) 139 (47%)
Control local — Rezecție locală radicală — Amputație	88% 79,3%	72% 93%
Total	83,3%	82%

(Rosenberg, 1985).

Dezarticulațiile (interscapulo-humerală, hemipelviectomie) sînt intervenții de excepție, rezervate tumorilor avansate local și cu situație topografică care impun această operație.

8.1.3.
Tratamentul chirurgical al unor localizări particulare ale SPM

SPM ale capului și gîtului sînt rare (6—9%), dar tratamentul lor chirurgical întîmpină dificultăți tehnice, deoarece excizia „în bloc" a acestor tumori este rareori posibilă, datorită deformărilor estetice consecutive. Obținerea unor margini de securitate oncologică negative histologic este rareori posibilă, ceea ce explică rata recidivelor locale de 60—70% (Karakousis, 1982). Iradierea postoperatorie îmbunătățește controlul local, dar oricum, rezultatele sînt mai puțin bune decît pentru sarcoamele extremităților.

Sarcoamele retroperitoneale. Tratamentul chirurgical este însoțit de mari dificultăți tehnice, avînd în vedere particularitățile evolutive și principiile de tratament oarecum specifice. Problema sarcoamelor retroperitoneale va fi detaliată ulterior.

8.2.
Tratamentul asociat chirurgie-radioterapie

Iradierea a fost mult timp considerată ineficace în tratamentul sarcoamelor de părți moi, tumori care erau socotite radiorezistente. În 1935, Leucuția (cit. Lindberg, 1980) publică o supraviețuire la 5 ani de 34%

Scanned with OKEN Scanner

pe un lot de 101 bolnavi tratați cu chirurgie și radioterapie. O dată cu dezvoltarea radioterapiei cu energii înalte, a fost posibilă administrarea unor doze mai mari de radiații (deoarece randamentul în profunzime al acestor radiații este mai mare și toleranța cutanată nu a mai constituit un obstacol), care s-au dovedit eficiente pentru sterilizarea relicvatelor tumorale subclinice. Avantajele tratamentului asociat (chirurgie + radioterapie) se concretizează în posibilitatea folosirii unor procedee chirurgicale nemutilante și a unor doze de iradiere moderate (60—65 Gy), fără a prejudicia controlul local, dar cu obținerea unor rezultate funcționale bune.

Nici una din metode nu se substituie celeilalte și această asociere terapeutică realizează o cooperare locală în cadrul căreia chirurgia se adresează tumorii macroscopice, iar iradierea extinderilor microscopice ale bolii (Suit, 1985).

În cazul unui tratament asociat se pune problema secvențialității celor două metode — iradiere pre- sau postoperatorie —, ca și a reducerii agresivității fiecărei metode în parte, fără a prejudicia însă rezultatele tratamentului.

8.2.1.
Iradierea postoperatorie

Este modalitatea cea mai frecventă de asociere a chirurgiei cu radioterapia.

Avantajele iradierii postoperatorii constau în faptul că gradul de malignitate histologică, tipul histologic, ca și extinderea procesului tumoral pot fi stabilite cu acuratețe.

Intervenția chirurgicală trebuie să extirpe tot țesutul tumoral macroscopic, dar fără să fie extinsă la limitele întregului compartiment muscular invadat, deoarece se creează astfel cicatrici de mari dimensiuni, care trebuie incluse în totalitate în cîmpul de iradiere. În această situație, sechelele iradierii (fibroze, anchiloze) devin importante și rezultatele funcționale pot fi compromise. Mai mult, evoluția postoperatorie îndelungată duce la repopularea tumorală (pe seama clonelor celulare tumorale microscopice), fapt care scade probabilitatea controlării tumorii prin iradiere (Suit, 1985).

Volumul inițial care trebuie iradiat cuprinde toate țesuturile ce pot fi invadate tumoral, cu o probabilitate clinic semnificativă, ca și pe cele interesate în cursul actului operator. De obicei, volumul iradiat este mare și planul de iradiere trebuie minuțios alcătuit pentru a fi excluse din cîmpul de iradiere țesuturile neinvadate, în scopul evitării apariției sechelelor datorate radioterapiei. Se administrează 50—55 Gy/5—5,5 săptămîni pe volumul inițial, doză suficientă pentru sterilizarea extinderii tumorale microscopice, apoi se reduc cîmpurile la limitele tumorii inițiale (macroscopice) și se continuă iradierea pînă la 60—65 Gy în 6—7 săptămîni (Suit, 1985; Rosenberg, 1985; Lindberg, 1980; Ghilezan, 1984).

Pînă în prezent, numeroase centre specializate au publicat rezultatele tratamentului asociat chirurgie-radioterapie și se pare că rata eșecurilor locale (recidive) nu depășește 16%, cu rezultate funcționale bune

Scanned with OKEN Scanner

Cauze de eşec la bolnavii cu SPM trataţi cu chirurgie conservatoare şi iradiere postoperatorie

Instituţia	Nr. bolnavi	Perioadă de urmărire (ani)	Recidivă locală + metastaze la distanţă	Metastaze la distanţă
M. D. Anderson Hosp.	279	5—16	59	73
Inst. Nat. Cancer S.U.A.	123	1—7	10	22
Massachusetts General Hosp.	110	1—11	13	19
Total:	512	1—16	82 (16,0%)	114 (23,3%)

(Rosenberg, 1985).

în marea majoritate a cazurilor. În tabelul VI.XIII se arată rezultatele obţinute în 3 mari centre din S.U.A. cu această asociere terapeutică.

Un studiu publicat în 1982 de Rosenberg şi col. de la Institutul Naţional de Cancer al S.U.A. relevă că supravieţuirea la 5 ani a bolnavilor operaţi conservator şi iradiaţi postoperator este comparabilă cu a bolnavilor la care s-a făcut amputaţia (83% pentru chirurgie conservatoare şi iradiere, 88% pentru amputaţie), cu o rată a recidivelor locale ceva mai mare pentru bolnavii operaţi conservator (15%). Factorii de prognostic cei mai importanţi au fost gradul de malignitate şi dimensiunea tumorii primare (Rosenberg, 1985).

Rezultate similare publică şi Abbatucci de la Centrul François Baclesse, care înregistrează la 89 de bolnavi o rată a recidivelor locale de 13,6% şi o supravieţuire la 5 ani de 75% (Abbatucci, 1986).

8.2.2. Iradierea preoperatorie

Are unele avantaje şi anume: volumul mai mic de iradiat, care cuprinde doar tumoarea evidenţiată clinic şi radiografic şi posibilele extinderi subclinice; reducerea viabilităţii celulelor tumorale şi scăderea riscului de diseminare în timpul actului operator. Dozele administrate sînt de 50—55 Gy/5 săptămîni, cu supraimpresie pe patul tumoral pînă la 60—65 Gy/6 săptămîni. La 3 săptămîni după terminarea iradierii se poate face intervenţia, care de obicei este mai puţin extinsă, deoarece tumoarea a regresat parţial. Pentru ca un astfel de protocol terapeutic să poată fi aplicat cu succes, este nevoie de o echipă foarte specializată (chirurg şi radioterapeut), antrenată în tratamentul sarcoamelor de părţi moi.

Rezultatele unui trial provenind de la Massachusetts General Hospital, publicate de Suit şi colab., în 1985, sînt consemnate în tabelul VI.XIV. Controlul local la 5 ani (actuarial) a fost de 89%.

În rezumat: experienţa de pînă acum arată că rezultatele iradierii preoperatorii sînt comparabile cu cele ale iradierii postoperatorii, dacă se are în vedere faptul că în cazul iradierii preoperatorii leziunile iradiate sînt de dimensiuni mai mari.

Scanned with OKEN Scanner

TAVELUL VI.XIV

Rezultatele iradierii postoperatorii și supraviețuirea la 5 ani la 60 de bolnavi cu SPM tratați în MGH în perioada 1971–1982

Stadiu	Nr. bolnavi	Situația bolnavilor					Control local (actuarial)	Supraviețuire la 5 ani (actuarial)
		FSN	RL	RL+MD	MD	DI		
I/A	7	5	1	0	1	0	0,83	0,80
II/A	3	2	0	0	1	1	1,00	1,00
I/B	17	12	0	0	5	0	1,00	0,66
III/A	6	5	0	1	0	0	0,83	0,75
III/B	24	10	1	2	9	2	0,80	0,42
III/C–IV/A	3	2	1	0	1	0	1,00	1,00
Total	60	36	3	3	17	2	0,89 (0,77–0,95)	0,62 (0,45–0,76)

MGH — Massachusetts General Hospital
FSN — Fără semne de neoplazie
RL — Recidivă locală
MD — Metastaze la distanță
DI — Deces prin afecțiune intercurentă

8.2.3.
Radioterapia exclusivă

Iradierea exclusivă (numai cu energii înalte) este rezervată cazurilor unde, din cauza situației anatomice sau a unor contraindicații de ordin medical, chirurgia nu este posibilă. Nu există experiență suficientă pînă acum, dar se pare că pentru tumori de dimensiuni mici (sub 5 cm), dacă se administrează doze ridicate (75—80 Gy/7—8 săptămîni, sînt posibile vindecări. Recent, Tepper și col. au publicat experiența de la Massachusetts General Hospital, care cuprinde 51 de bolnavi cu sarcoame ale părților moi tratați între 1971—1982 cu iradiere exclusivă și cu o perioadă de urmărire de minimum 5 ani. Controlul local a fost condiționat de dimensiunea tumorii primare și de doza de iradiere. Astfel, pentru tumorile sub 5 cm controlul local este de 87,5% față de 53% pentru cele între 5 și 10 cm diametru și 30% pentru cele de peste 10 cm. La bolnavii iradiații cu 65 Gy sau mai mult, supraviețuirea la 5 ani a fost de 28,4%, iar rata controlului local a fost de 43,5%. Deși nu s-a putut stabili o curbă doză-control local, rezultatele obținute subliniază necesitatea administrării unor doze mari dacă se urmărește asigurarea controlului local (Tepper, 1985). Pentru a se putea administra doze atît de mari, sînt necesare numeroase artificii tehnice, care presupun aparatură sofisticată și personal cu înaltă specializare.

8.2.4.
Alte tehnici de iradiere

Curieterapia interstițială constă în implantarea intraoperatorie a unei surse radioactive (de obicei Iridium 192) după excizia formațiunii tumorale. Se pot astfel administra doze mari de iradiere într-un volum

limitat. Experiența acumulată pînă în prezent este mică și nu se poate spune dacă rezultatele sînt comparabile cu cele ale iradierii externe.

Shiu de la Memorial Sloan Kettering Cancer Center din New York (cit. Rosenberg, 1985) raportează rezultate bune la 33 de bolnavi cu tumori avansate local, la care — după excizia tumorii — s-a făcut implant de Iridium 192.

Iradierea cu neutroni rapizi. Pînă în prezent au fost iradiate cu neutroni rapizi doar cazuri cu tumori avansate local, inoperabile. În 1984, Laramore și Griffin (cit. Rosenberg. 1985) publică o trecere în revistă a experienței mondiale în tratamentul SPM cu neutroni rapizi. Pînă la acea dată, la 286 de bolnavi cu tumori inoperabile s-a obținut controlul local în 50% din cazuri. Se menționează însă o rată a complicațiilor (fibroze severe, uneori chiar necroză cutanată) de 30%, care este net mai mare decît în iradierea cu fotoni (radiații X de mare energie sau gamma). Eficacitatea biologică relativă a neutronilor este de aproximativ 3 ori mai mare decît a fotonilor, ceea ce face ca hipoxia tumorală (care este cu atît mai mare, cu cît volumul tumoral este mai mare) să nu constituie un factor limitativ al posibilității de a controla tumoarea. Absorbția neutronilor este mai mare în țesutul adipos și de aceea este posibilă apariția fibrozelor subcutanate uneori severe (Catterall, 1983).

În prezent, există însă dificultăți serioase în producerea și colimarea unui fascicul de neutroni pentru uzul clinic.

Majoritatea aparatelor de iradiere cu neutroni rapizi au parametri tehnici inferiori celor realizați de aparatura modernă de iradiere cu fotoni de înaltă energie.

Oricum, această metodă de iradiere dă rezultate promițătoare, care probabil vor putea fi ameliorate prin construirea unor aparate cu parametri tehnici ridicați.

8.2.5.
Iradierea profilactică pulmonară

Este o modalitate de a controla metastazele pulmonare subclinice, știut fiind faptul că peste 80% din determinările secundare, mai ales în cazul tumorilor cu grad ridicat de malignitate, au sediu pulmonar.

Aplicarea acestei metode se bazează pe studiile făcute în ultimii ani asupra regresiunii în metastazele pulmonare de osteosarcoame. S-a calculat că doza necesară pentru reducerea supraviețuirii celulare cu 10% este de 4 Gy (400 rad). Aproximativ 20% din bolnavii care vor face ulterior metastaze pulmonare au în momentul tratamentului tumorii primare diseminări pulmonare microscopice de ordinul a 10^5 celule sau chiar mai puțin. Pe baza acestui calcul rezultă că doza de 20 Gy obține controlul micrometastazelor care conțin pînă la 10^5 celule. Experiența clinică atestă acest fapt, deoarece supraviețuirea la 5 ani este de 43% în grupul cu iradiere profilactică față de 28% fără iradiere (Schueren, 1982 — cit. Ghilezan, 1983).

Iradierea toracică totală pentru profilaxia metastazelor pulmonare se face cu 14 Gy în 8 zile, 4 fracțiuni și este în general bine tolerată. Complicațiile constau în apariția fibrozelor pulmonare, de obicei la peste 1 an de la terminarea iradierii (Ghilezan, 1983).

8.2.6. Aspecte tehnice ale radioterapiei

Pentru obținerea unor rezultate optime prin iradiere, cîteva premise trebuie îndeplinite. De mare importanță sînt stabilirea extinderii reale a tumorii și a gradului de diferențiere histologică.

Din tehnicile imagistice, cea mai valoroasă prin datele pe care le furnizează cu privire la extinderea procesului tumoral este tomografia computerizată.

Volumul tumoral delimitat cu ajutorul examinărilor imagistice, trebuie să cuprindă tumoarea primară și țesuturile considerate invadate cu o probabilitate clinic semnificativă. Acest volum țintă este inițial iradiat cu 55 Gy/5—6 săptămîni. Ulterior, cîmpurile se reduc la dimensiunile tumorii și se continuă iradierea pînă la 60—65 Gy sau 70—75 Gy, dacă se face iradiere evclusivă. Tumorile extremităților se iradiază obișnuit cu fascicule opuse și paralele, cu sau fără filtre pană, dar care să cuprindă cel mult jumătate din circumferința leziunii pentru evitarea sclerozelor subcutanate urmate de retracții tisulare, care pot duce la sechele funcționale importante.

Tumorile situate la rădăcina membrelor, la trunchi, cap și gît se iradiază cu combinații de fascicule cu filtre pană. Pentru supraimpresii se pot folosi fascicule de electroni acolo unde există, sau implante interstițiale (Ghilezan, 1983).

O condiție esențială pentru administrarea cu precizie a dozei în volumul iradiat este poziționarea cu precizie a bolnavului la fiecare ședință de iradiere, ca și reproductibilitatea zilnică a cîmpului de iradiere (Rosenberg, 1985).

Iradierea sarcoamelor retroperitoneale adbominale și pelviene întîmpină dificultăți serioase, deoarece nu se pot administra dozele necesare controlului tumorii primare decît cu riscul depășirii toleranței organelor normale (cel mai vulnerabil este intenstinul subțire). Aceasta explică și rata mai mică a controlului local pentru aceste localizări.

Trebuie subliniat faptul că iradierea cu succes a SPM cu o rată acceptabilă a complicațiilor (sub 3%) presupune o indicație terapeutică corectă, bazată pe analiza factorilor de risc, a stării generale a bolnavului, ceea ce este posibil doar în centre mari, specializate.

9.

Chimioterapia sarcoamelor de părți moi

9.1. Chimioterapia adjuvantă

Deși controlul local poate fi obținut în marea majoritate a cazurilor, cei mai mulți bolnavi cu tumori cu grad ridicat de malignitate fac în cursul evoluției bolii metastaze la distanță predominant cu sediu pulmonar. Deoarece sediul eșecurilor este în afara volumului tratat prin chirurgie și/sau radioterapie, necesitatea unui tratament sistemic — chimioterapic — a devenit evidentă. Există multe studii asupra chimioterapiei adjuvante în SPM, dar comparația, ca și evaluarea rezultatelor este dificilă, deoarece SPM sînt un grup eterogen de tumori cu comportament biologic diferit, manifestare clinică la fel de diferită și de aceea, stratificarea bolnavilor în raport cu factorii de prognostic nu a fost în toate studiile foarte riguroasă.

Din trialurile clinice prospective și randomizate semnificativ este cel început în 1975 la Institutul Național de Cancer al S.U.A., care și-a propus să studieze rolul chimioterapiei adjuvante în tratamentul SPM cu grad ridicat de malignitate.

Protocolul de chimioterapie a inclus adriamicina și ciclofosfamida, tratamentul fiind început imediat după vindecarea plăgii (3—4 săptămîni postoperator) sau pentru bolnavii la care chimioterapia a fost concomitentă cu iradierea, la 3 zile de la debutul iradierii (tabelul VI.XV).

TABELUL VI.XV

Chimioterapia adjuvantă în SPM ale adultului (Institutul Național de Cancer al S.U.A.)

Adriamicină (ADR)	— 50 mg/m^2	ziua 1, i.v., în bolus; se crește doza la fiecare ciclu cu 10 mg, pînă la maximum 70 mg/m^2, dacă toleranța hematologică o permite.
Ciclofosfamidă (CTX)	— 500 mg/m^2	ziua 1, i.v., în perfuzie, se crește doza cu 100 mg/m^2, pînă la maximum 700 mg/m^2.
La doza maximă de ADR (500—550 mg/m^2): se continuă cu		
Metotrexat (MTX)	— 50 mg/kilocorp	i.v., în 6 ore ziua 1, se crește la fiecare ciclu cu 50 mg/kilocorp, pînă la maximum 250 mg/kilocorp, concomitent cu administrarea de factor citrovorum.

Notă: ciclurile se repetă la 28 de zile, pentru un total de 6 cicluri. (Rosenberg, 1985).

Scanned with OKEN Scanner

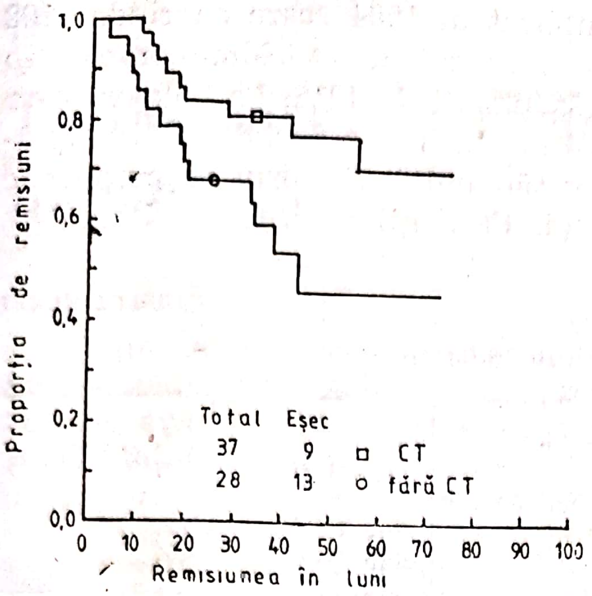


Fig. VI.3. — Institutul Național de Cancer al S.U.A. Supraviețuire actuarială fără semne de boală la bolnavii cu chimioterapie adjuvantă.

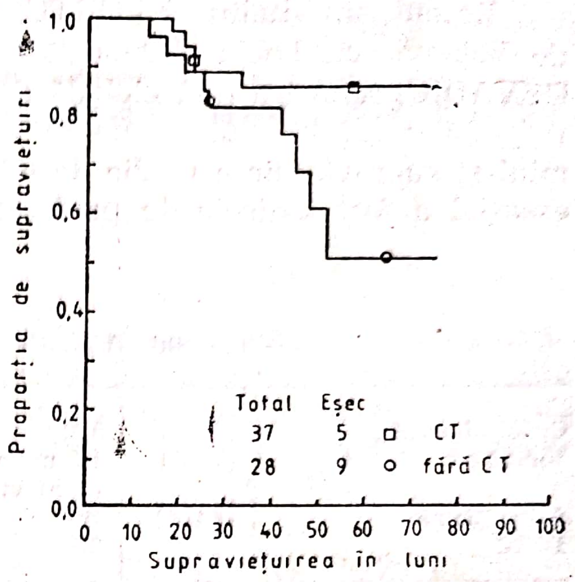


Fig. VI.4. — Institutul Național de Cancer al S.U.A. Supraviețuirea actuarială globală la bolnavii cu chimioterapie adjuvantă după chirurgie.

Rezultatele au fost neașteptate, cu o creștere a supraviețuirii actuariale fără semne de boală la 4,5 ani de 71% pentru bolnavii cu chimioterapie adjuvantă, față de 46% la cei fără chimioterapie ($p = 0{,}008$!) (fig. VI.3).

Supraviețuirea actuarială globală (și la bolnavii cu metastaze) a fost de 86% în grupul cu chimioterapie, față de 51% la bolnavii fără chimioterapie (fig. VI.4).

9.2.
Chimioterapia bolii diseminate

Introducerea în anul 1972 a doxorubicinei (adriamicină) a însemnat un progres în tratamentul SPM metastazat, deoarece rata de răspunsuri a fost de pînă la 34% (Blum și col. — cit. Rosenberg, 1985), cifră care nu s-a obținut cu nici unul din citostaticele existente pînă la acea dată. Încă de la începutul folosirii adriamicinei a fost evidentă relația dintre doza de citostatic și rata răspunsurilor, cele mai bune rezultate obținîndu-se pentru doze de peste 50 mg/m^2 (O'Bryan — cit. Rosenberg, 1985, PINEDO, 1986).

Adăugarea în protocoalele terapeutice a DTIC, vincristinei și ciclofosfamidei a dus la elaborarea unei noi combinații citostatice, cunoscută sub numele de CYVADIC (tabelul VI.XVI), care aplicată în multe centre a dat o rată de răspunsuri de 59%, constituind multă vreme protocolul de referință în tratamentul SPM metastazat (Karakousis, 1982) (Wilbur, 1982).

Recent, un studiu al EORTC, publicat în 1984 care cuprinde 162 de bolnavi, cu boală metastazată la care s-a făcut chimioterapie tip CYVADIC, relevă o rată globală de răspunsuri de 40%. La bolnavii care răspund la terapie durata medie a răspunsurilor a fost de 85 de săptămîni și supraviețuirea medie de 62 de săptămîni. Factorul de prognostic esențial a fost indicele de performanță. Pacienții cu indice Karnofsky

TABELUL VI.XVI

Protocolul CYVADIC pentru tratamentul SPM

Ciclofosfamidă	(CTX)	500±100 mg/m²	ziua 1	i.v.
Vincristin	(VCR)	1,5 mg/m² (doză maximă 2 mg/m²)	zilele 1 și 5	i.v.
Adriamicină	(ADR)	50±10 mg	ziua 1	i.v.
DTIC		250±50 mg/m²	ziua 1—5	i.v.
		Se repetă la 3 săptămîni; Dozele se ajustează în funcție de toleranța hematologică.		

(Wilbur, 1982).

90—100 au dat răspunsuri în 56% din cazuri, iar cei cu 50—80 doar în 14% din cazuri (Pinedo, 1984, 1986).

În ultimii ani au apărut studii care atestă eficacitatea cisplatinumului la bolnavii cu SPM refractare la alte regimuri de chimioterapie, obținîndu-se răspunsuri la aproximativ 50% din cazuri (Karakousis, 1982).

9.3. Chimioterapia neoadjuvantă

În ultimii ani, chimioterapia ca prim act terapeutic este aplicată în cazul SPM avansate local, la care chirurgia inițială nu este posibilă, pentru reducerea dimensiunilor tumorii primare și controlul diseminărilor subclinice, cu scopul de a ameliora atît controlul local, cît și supraviețuirea.

Un studiu recent de la Fundația Bergonnié, care cuprinde 23 de cazuri tratate între 1979 și 1983 cu o combinație citostatică alcătuită din ciclofosfamidă, vincristină, adriamicină și DTIC, a dat rezultate încurajatoare. Au fost obținute remisiuni parțiale la 14 din 23 de bolnavi și s-au înregistrat 2 remisiuni complete. Chimioterapia a făcut posibilă exereza chirurgicală la 14 bolnavi, 13 din aceștia fiind în remisiune completă la 48 de luni.

În concluzie, chimioterapia neoadjuvantă a făcut posibilă obținerea controlului local la două treimi din bolnavii cu SPM avansate (Marée, 1985).

10.

Tratamentul chirurgical al metastazelor pulmonare

Marea majoritate a bolnavilor cu SPM cu grad ridicat de malignitate fac pe parcursul evoluției bolii metastaze la distanță, peste 80% din acestea avînd sediu pulmonar. În ultimii ani, mai multe studii atestă posibilitatea prelungirii supraviețuirii prin rezecția chirurgicală a determinărilor pulmonare, dacă aceasta este tehnic posibilă.

Un studiu recent, provenind de la M. D. Anderson Hospital din Houston — Texas, care cuprinde 75 de bolnavi cu sarcoame de părți moi la care s-a făcut rezecția chirurgicală a metastazelor pulmonare, relevă o supraviețuire la 5 ani de 33% (Moutain, 1984).

Se pare că cel mai important factor de prognostic este timpul de dublare a tumorii, supraviețuirea fiind net mai bună la bolnavii cu timp de dublare tumorală de 20 de zile, sau mai mult, față de cei cu tumori al căror timp de dublare este mai mic de 20 de zile (Putnam, 1984).

11.

Rezultate și prognostic

După cum reiese din cele expuse pînă acum, rezultatele chirurgiei singure în tratamentul SPM sînt descurajante, cu o medie de 30% supraviețuiri la 5 ani, cu un mare număr de eșecuri locale, care precedă în timp apariția metastazelor. Asocierea radiochirurgicală ameliorează net controlul local, recidivele apărînd în aproximativ 15% din cazuri, iar supraviețuirile la 5 ani se situează între 60—77%.

Asigurarea controlului local este un obiectiv esențial, care trebuie urmărit pe cît posibil la toate cazurile. Pe baza unui calcul statistic, Suit (1986) arată că, dacă controlul local ar putea fi obținut în toate cazurile, supraviețuirea bolnavilor cu SPM ar crește cu aproximativ 10%, depășind 60% la 5 ani (față de 49,5%, atunci cînd controlul local nu este asigurat).

Principala cauză de eșec sînt metastazele pulmonare, care apar în primii 2 ani de la tratament.

Factorii de prognostic cei mai importanți sînt dimensiunea tumorii primare, gradul de malignitate histologică, localizarea anatomică și mai puțin tipul histologic (Ghilezan, 1983).

12.

Sarcoamele retroperitoneale

Localizarea retroperitoneală însumează doar 10% din totalitatea SPM, dar se individualizează în grupul mare al acestor tumori prin prognosticul rezervat, în pofida unor tratamente combinate agresive, ameliorarea rezultatelor terapeutice fiind mult mai puțin spectaculoasă decît pentru sarcoamele extremităților.

Datele cu privire la etiopatogenia lor sînt la fel de puțin sigure ca și pentru celelalte sarcoame, iar tipurile histologice întîlnite la fel de diverse. Liposarcomul și leiomiosarcomul sînt cele mai frecvente, cu 32% și respectiv 19% din sarcoamele retroperitoneale (Cody, 1981 — cit. Setlacec, 1986). În unele cazuri, tumori benigne de tipul fibroamelor, lipoamelor, după mai multe recidive se pot transforma în omoloagele lor maligne. Acest fapt este ilustrat de o statistică recentă publicată de Spitalul Fundeni, într-o excelentă monografie asupra tumorilor spațiului retroperitoneal (Setlacec D., Proca E., Popa C., 1986) (tabelul VI.XVII).

Manifestarea clinică este dominată de semnele locale, 75% din bolnavi avînd masă tumorală abdominală palpabilă, care uneori poate să ajungă la dimensiuni foarte mari. Compresiunea și invazia în diferitele organe retroperitoneale dă, alături de durere, semne specifice acestora (hemoragie digestivă, ocluzie).

Invazia peretelui abdominal și evoluția spre țesutul subcutanat al peretelui pune probleme de diagnostic diferențial cu tumorile peretelui, iar invazia în rădăcina mezenterului, stomac, pancreas creează confuzie cu tumori ale acestor organe (Setlacec, 1986).

Metastazele hematogene sînt frecvente, 80% au sediu pulmonar, mai rar în ficat, schelet sau sistemul nervos central.

Evaluarea preoperatorie se referă la stabilirea extinderii reale a bolii și la aprecierea condiției biologice generale a bolnavului, exprimată prin indicele de performanță.

Stabilirea extinderii tumorii apelează la metode imagistice, cu ajutorul cărora să fie posibilă o reconstituire tridimensională a procesului tumoral, cele mai folosite metode fiind ecografia, urografia, tomografia computerizată, care oferă cele mai detaliate informații cu privire la extinderea procesului tumoral, la structura acestuia și la relațiile cu organele vecine. Tomografia computerizată constituie de aceea cel mai prețios ajutor pentru alegerea tehnicii operatorii, ca și pentru evaluarea postoperatorie cu depistarea precoce a eventualelor recidive (Setlacec, 1986).

Arteriografia aduce informații asupra irigației sangvine a tumorii, iar cavografia este indicată doar dacă există suspiciunea invadării venei cave inferioare (Rosenberg, 1985).

Principii de tratament. Principiile generale de tratament al sarcoamelor de părți moi nu pot fi transpuse cu rigurozitate pentru sarcoamele

TABELUL VI.XVII

Tumori retroperitoneale primitive — 351 de cazuri (Spitalul Fundeni, București)

Origine embriogenetică	Tip histologic: Benigne (nr. cazuri)		Maligne (nr. cazuri)	
1) *Tumori de origine mezenchimatoasă*				
— țesut adipos	lipom	(12)	liposarcom	(6)
— mușchi neted	leiomiom	(4)	leiomiosarcom	(8)
— mușchi striat	rabdomiom	(—)	rabdomiosarcom	(7)
— țesut conjunctiv	fibrom	(4)	fibrosarcom	(36)
	tumoare desmoidă			
— vase limfatice	limfangiom	(2)	limfangiosarcom	(3)
	limfangioame chistice	(2)		
— ganglioni limfatici			limfoame hodgkiniene sau nonhodgkiniene	(58)
— vase sangvine	hemangiom	(1)	hemangiosarcom	(2)
	hemangiopericitom	(2)	hemangiopericitosarcom	(3)
— mezenchim primitiv	mixom	(4)	mixosarcom	(6)
— peritoneu (?)	mixom	(4)	mezoteliom malign	(1)
— sarcoame diverse cu structură nediferențiată				(20)
— tumori compuse	mezenchimom benign	(16)	mezenchimom malign	(30)
			carcinosarcoame sarcom cu zone de carcinom	(2)
			mezenchimom malign cu zonă de adenocarcinom	(1)
2) *Tumori de origine nervoasă*				
— teacă nervoasă	neurinom (schwannom)	(6)	schwannom malign	(8)
— sistem simpatic și creastă neurală	ganglioneurom	(2)	neuroblastom	(38)
— meninge (?)			meningiom arahnoidian	(1)
3) *Tumori din resturi ale aparatului urogenital*			carcinom de tip wolffian	(1)
			carcinom malpighian	(2)
			mezonefrom Scheller	(1)
4) *Tumori disembrioplazice*	— teratoame chistice, dermoid, enteroid	(5)	teratom cu boală Recklinghausen	(1)
	— teratom cu structură complexă	(1)	tumoare disembrioplazică mezenchimatoasă	(1)
			carcinom epidermoid	(1)
	— disembriom fibromatos	(2)	adenocarcinom papilar	(1)
	— disembriom mezoblastic	(1)	carcinom papilar chistic	(1)
			carcinom	(16)
5) *Chisturi seroase, coloide, gelatinoase*		(14)		
hidatice		(8)	mezoteliom + carcinom papilifer	(1)
6) *Tumori neclarificate*			diagnostic neelucidat	(8)
Total				(351)

retroperitoneale. Chirurgia radicală, cu margini histologic negative ale piesei de exereză este rareori posibilă, datorită relațiilor topografice dintre tumoare și structuri vitale din spațiul retroperitoneal. Chirurgia este adesea extrem de dificilă, dar ori de cîte ori este posibil , tumoarea macroscopică trebuie excizată în totalitate, chiar dacă aceasta presupune exereza de necesitate a unor organe abdominale.

Dimensiunea tumorii nu constituie un argument pentru inoperabilitate, dar trebuie subliniat faptul că volumul tumoral rezidual (după exereză) condiționează prognosticul.

Iradierea postoperatorie este posibilă doar cu energii înalte, dar rezultatele ei în ameliorarea controlului local sînt mult mai puțin bune decît pentru sarcoamele extremităților, deoarece pe de o parte volumul tumoral rezidual după chirurgie este rareori subclinic (cel mai adesea relicvatul tumoral este macroscopic), iar pe de altă parte toleranța la iradiere a organelor abdominale (cu deosebire a intestinului subțire) este depășită de dozele de peste 50 Gy, necesare sterilizării tumorii reziduale. Acești factori limitează eficacitatea iradierii, care cel mai adesea are valoare paliativă.

Chimioterapia adjuvantă este recomandată mai ales pentru tumorile cu grad ridicat de malignitate. În ultimii ani, din ce în ce mai multe studii atestă valoarea chimioterapiei neoadjuvante, combinațiile cele mai eficiente incluzînd adriamicina și cis-platinum. Experiența acumulată pînă în prezent nu este suficient de vastă, urmînd ca studii ulterioare să confirme rezultatele obținute pînă acum.

13.

Rabdomiosarcomul

Rabdomiosarcomul (RMS) se individualizează din grupul mare al sarcoamelor de părți moi, fiind cea mai frecventă tumoare de părți moi a copilului. Reprezintă 5—10% din totalitatea tumorilor solide pediatrice. În ultimii ani s-au făcut progrese importante în tratamentul rabdomiosarcomului și, o dată cu aplicarea de rutină a chimioterapiei în cadrul tratamentului multimodal, supraviețuirea globală la 2 ani trece la 70%.

Factorii de prognostic cei mai importanți sînt structura histologică, extinderea tumorii și modul de manifestare, iar tratamentul trebuie să ia în considerare toți acești factori.

În perioada anilor '70, în S.U.A. a fost constituit un grup cooperativ de studiu al acestei tumori (Intergroup Rhabdomyosarcoma Etudy — IRS); cele mai multe achiziții cu privire la istoria naturală, structura histopatologică și tratamentul RMS provin din studiile acestui grup.

13.1.
Epidemiologie

Incidența rabdomiocarcomului interesează două vîrste cu maximum de frecvență, prima între 2 și 6 ani, și a doua în adolescență, între 14 și 18 ani. În prima perioadă, cel mai frecvent apare la cap, gît și aparatul genitourinar, iar în a doua perioadă de frecvență maximă cel mai adesea este interesat aparatul urogenital la băieți.

Există asocieri morbide mai frecvente cu alte boli congenitale ca neurofibromatoza și sindromul Gorlin. Unele studii atestă o asociere mai frecventă a RMS la gemenii copiilor cu tumori cerebrale (Hays, 1986).

13.2.
Anatomie patologică

Regiunea topografică cel mai frecvent interesată este capul și gîtul (38% din cazuri), punctul de plecare cel mai frecvent fiind orbita; urmează apoi aparatul urogenital (21%); extremitățile (18%), toracele (7%) și spațiul retroperitoneal (7%).

Există o corelație între vîrsta copilului, locul de prezentare și structura histologică.

În 1946, Stout (cit. Hays, 1986) a descris RMS ca o tumoare a țesutului muscular striat, iar de atunci progrese importante în clasificarea histologică au fost corelate cu un anumit comportament biologic și cu prognosticul.

Există 3 subtipuri histopatologice ale RMS: embrionar, alveolar și pleomorfic.

- *RMS embrionar* survine în aproximativ 50—60% din rabdomiosarcoamele copilului; histologic este asemănător cu țesutul muscular al fetusului de 7—10 săptămîni; striațiile sînt prezente, ceea ce ușurează diagnosticul.
- *RMS alveolar.* Al doilea ca frecvență este caracterizat prin aspectul histologic particular, asemănător cu al alveolelor pulmonare. Apare cu predilecție la copiii mari și adulții tineri, interesînd mai frecvent extremitățile și perineul. Incidența adenopatiilor regionale este mai mare și prognosticul mai rezervat decît a RMS embrionar.
- *RMS pleomorfic* apare rar la copii. Este mai frecvent la adulți între 30 și 50 de ani, fiind o tumoare mai diferențiată, alcătuită din celule fuziforme și celule gigante multinucleate.

Mai recent, IRS propune o clasificare histologică cu semnificație prognostică, care împarte RMS în 2 grupe, definite pe baza caracterelor citologice:

— grupul cu histologie nefavorabilă cuprinde două categorii: prima denumită anaplazică, asemănătoare cu cea descrisă pentru tumoarea Wilms, iar a doua, numită monomorfică, este caracterizată prin prezența unei populații celulare cu caractere citologice constante:

— grupul cu histologie favorabilă nu conține nici celule neoplazice și nici celule monomorfe.

Această clasificare histologică este corelată cu prognosticul, așa cum reiese din al doilea trial al IRS, supraviețuirea fiind de 89% pentru bolnavii cu histologie favorabilă și 72% pentru cei cu histologie nefavorabilă.

13.3. Manifestarea clinică

RMS poate să apară oriunde există țesut muscular striat. La fetițe poate să apară sub forma unei mase tumorale polipoide la vagin, constituind varianta botrioidă a RMS. La băieți modalitatea obișnuită de manifestare este o masă tumorală în regiunea capului și gîtului, ori la aparatul urogenital. La adolescenți, cel mai frecvent se întîlnește o masă tumorală nedureroasă la o extremitate sau la trunchi; uneori tumoarea se găsește intrascrotal, dar net individualizată de testicul.

RMS este cea mai frecventă tumoare care interesează vezica urinară, prostata sau vaginul la copii. De asemenea, este cea mai frecventă tumore neoculară a orbitei și extinderea la sistemul nervos central este adesea posibilă pe parcursul evoluției. Frecvent se poate întîlni în urechea medie sub forma unei mase tumorale polipoide însoțită de durere, fenomene de otită medie, sîngerări sau paralizia nervilor cranieni. Manifestarea la rinofaringe pune adesea probleme dificile de diagnostic clinic, extinderea la sistemul nervos central și interesarea ganglionară fiind precoce.

Extinderea RMS se face fie direct, prin invadarea structurilor învecinate, cum este cazul extinderii parameningiene spre sistemul nervos central, sau pe cale limfatică și hematogenă.

Incidența metastazelor ganglionare variază în funcție de topografia tumorii primare, fiind mai frecventă pentru tumorile paratesticulare (40%), urogenitale (20%) și cele ale extremităților și perineului (10% și respectiv 17%).

Sediul de predilecție al metastazelor hematogene este plămînul, apoi oasele, măduva oaselor și ficatul. Interesarea metastatică a acestor organe este precoce și 10—20% din cazuri au metastaze subclinice încă în momentul diagnosticului. De aceea, evaluarea preterapeutică trebuie să cuprindă și investigarea structurilor cu potențial mare de interesare metastatică (biopsie medulară, examen al lichidului cefalorahidian).

Pentru evaluarea extinderii tumorii primare, ca și a eventualelor diseminări pulmonare, informațiile cele mai utile le aduce tomografia computerizată (Kaufman, 1986).

Stadializarea RMS este bazată pe criteriul radicalității intervenției chirurgicale. Există două asemnea clasificări mai des întrebuințate, elaborate de IRS și respectiv de Memorial Sloan Kettering Cancer din New York, dar fiecare din ele are limite, în sensul că ambele se bazează pe agresivitatea intervenției chirurgicale, care în mod inevitabil este un

factor variabil de la o instituţie la alta. Mai mult, ambele presupun superioritatea intervenţiei complete, deoarece dacă leziunile nu sînt complet excizate, indiferent de dimensiunea lor iniţială, încadrează bolnavul într-un stadiu mai mare. Acest lucru face uneori greu de evaluat rezultatele, mai cu seamă la bolnavii cu boala localizată, operaţi în diferite instituţii. Redăm în tabelul VI.XVIII cele două clasificări mai des întrebuinţate.

TABELUL VI.XVIII

Sisteme de stadializare pentru RMS

Intergroup rabdomyosarcoma study	Memorial Sloan Kettering Cancer Center New York
Grup I Boala localizată, complet rezecată, fără adenopatie regională a) limitată la muşchiul sau organul de origine b) extindere prin contiguitate în afara muşchiului sau organului de origine, interesarea planurilor fasciale	*Stadiul I* Tumoare localizată, complet rezecată, fără adenopatie I/A — margini histologic negative I/B — margini histologic pozitive *Stadiul II* Tumoare extinsă la structuri învecinate, incomplet rezecată, ganglioni regionali neinvadaţi
Grup II Boală regională a) Tumoare macroscopică rezecată, boală microscopică reziduală, adenopatie regională, clinic şi microscopic negativă b) boală regională, complet rezecată. Ganglioni regionali invadaţi, complet rezecaţi, fără reziduu microscopic c) boală regională cu ganglioni invadaţi, complet rezecată macroscopic, dar cu reziduu microscopic	*Stadiul III* Tumoare extinsă la structuri învecinate, incomplet rezecată, cu ganglioni regionali invadaţi *Stadiul IV* Metastaze la distanţă
Grup III Rezecţie incompletă sau biopsie. Boală reziduală macroscopică	
Grup IV Boală metastazată la debut	

13.4.
Principii de tratament

Tratamentul RMS este de la început multidisciplinar şi aplicarea fiecărei metode terapeutice este esenţială. Pentru toate localizările intervenţia operatorie este obligatorie, pentru diagnostic şi îndepărtarea leziunilor macroscopice, dar cu păstrarea pe cît posibil a integrităţii anatomice a segmentului interesat. Regimul de chimioterapie cel mai frecvent utilizat a fost multă vreme o combinaţie de vincristină, actinomicină D şi ciclofosfamidă (VAC) (tabelul VI.XIX), care trebuie început imediat postoperator.

TABELUL VI.XIX

Chimioterapie de tip VAC pentru RMS
(Wilbur 1982)

Vincristin	2 mg/m² i.v. ziua 1 (doză maximă 2 mg)
Actinomicină D	15 μg/kg/zi i.v. zilele 1—5 (doză maximă 0,5 μg/zi)
Ciclofosfamidă	15 mg/kilocorp/zi i.v. zilele 1—5

(Ciclurile se repetă la 4 săptămîni, 6 și 12 luni)

Iradierea postopertorie se face cu 40—60 Gy/4—6 săptămîni în funcție de vîrstă, localizare anatomică și importanța leziunilor reziduale (Ghilezan, 1983).

Protocoalele terapeutice au fost perfecționate pe baza rezultatelor publicate de studiile IRS. Astfel, primul trial al IRS a demonstrat că iradierea postoperatorie nu este necesară pentru tumorile din grupul I. La bolnavii încadrați în grupul II ciclofosfamida poate fi omisă din protocolul clasic VAC. Adăugarea adriamicinei la protocolul VAC nu a adus nici un beneficiu bolnavilor din grupele III și IV. Trialul al doilea al IRS a publicat o supraviețuire de 40% pentru bolnavii din grupul IV și 85% pentru cei din grupul I. (Maurer, 1988). Al treilea trial al IRS evaluează eficacitatea unor noi scheme de chimioterapie, în care intră cisplatinum, în dorința de a ameliora rezultatele mai ales pentru bolnavii din grupele III și IV (Kaufman, 1886; Hays, 1986).

14. Concluzii

Sarcoamele de părți moi sînt tumori derivate în marea lor majoritate din mezodermul primitiv, ceea ce explică eterogenitatea lor, aspectul clinic și comportamentul biologic foarte diferite.

Sînt tumori rare: însumează 0,7% din toate cancerele adultului, însă la copiii sub 15 ani constituie 6,5% din totalitatea neoplaziilor.

Multe studii au încercat să coreleze apariția acestor tumori cu expunerea la radiații ionizante, diferite substanțe chimice, însă nu există date certe care să ateste rolul etiologic al acestor factori.

În ultimii ani s-au înregistrat progrese terapeutice semnificative, condiționate de cunoașterea mai precisă a modalităților de extindere, a factorilor de prognostic, rafinarea tehnicilor de diagnostic, ca și de aplicarea unor protocoale de tratament multidisciplinar.

Asocierea terapeutică chirurgie, radioterapie și/sau chimioterapie a făcut posibilă obținerea controlului local în marea majoritate a cazuri-

Scanned with OKEN Scanner

lor, cea ce se reflectă în îmbunătăţirea ratei supravieţuirilor, supravieţuirea globală la 5 ani fiind în jur de 50%.

Chimioterapia bolii diseminate se confruntă în prezent cu dificultăţi, deoarece nu poate obţine vindecarea în toate cazurile. Investigarea unor noi protocoale de chimioterapie, care în marea lor majoritate conţin cis-platinum este încă în curs, dar rezultatele de etapă sînt promiţătoare.

Rabdomiosarcomul, o tumoare specifică copilului se individualizează din grupul mare al sarcoamelor de părţi moi, cu deosebire datorită succeselor terapeutice înregistrate în ultimii ani, concretizate printr-o rată globală de supravieţuire la 2 ani de aproximativ 70%.

Sarcoamele de părţi moi sînt un exemplu pentru modul în care aplicarea unor protocoale de tratament multidisciplinare poate să amelioreze rezultatele.

Bibliografie

ABBATUCCI I. S., BOULIER N., RAINERI I. De, MANDARD M. A. şi colab. — Local control and survival in soft tissue sarcomas of the limbs, trunk walls and head and neck: A study of 113 cases. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1986, 12, 579—586.

CATTERALL M. — Important considerations in the assessement of fast neutron therapy. In: The biological basis of radiotherapy, sub red. *Steel*, *Adams* and *Peckham*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1983, 269—276.

COINDRE I. M., TROJANI M., CONTESSO G. şi colab. — Reproductibility of a histopathologic grading system for adult soft-tissue sarcoma. Cancer, 1986, 58, 306—309.

EILBER F. R., MORTON D. L., ECKARDT I., GRANT T., WEISENBURGER T. — Limb salvage for skeletal and soft-tissue sarcomas. Cancer, 1984, 53, 2576—2584.

ENNEKING W., SPANIER S., MALAWER M. — The effect of the setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcomas of the tigh. Cancer, 1981, 47, 1005—1022.

FORESTIER I. Y. — Classification des maladies histiocytaires. Ann. Dermatol. Vénérol. (Paris), 1981, 108, 1027—1038.

GHILEZAN N. — Cobaltoterapia, Edit. Medicală, Bucureşti, 1983, 435—443.

HALPERN E. C., GREENBERG M. S., CUIT H. D. — Sarcoma of bone and soft-tissue following treatment of Hodgkin's disease. Cancer, 1984, 53, 232—236.

HARDELL L., SANDSTROM A. — Case control study: soft-tissue sarcomas, and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. Br. J. Cancer, 1979, 39, 711—717.

HAYS D. M. — Malignant solid tumours of childhood. Curr. Probl. in Surg., 1986, 3, 170—184.

KARAKOUSIS C. P. — Soft-tissue sarmoas — An update. Current Surgery, 1982, 39, 1, 5—11.

KARAKOUSIS C. P., RAO U., PARK H. C. — Combination chemotherapy in metastatic soft-tissue sarcomas. Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1982, 18, 1, 33—36.

KARAKOUSIS C. P., EMRICH L. Y., RAO U., KRISHNAMSETTY R. — Feasibility of limb salvage and survical in soft-tissue sarcomas. Cancer, 1986, 56, 484—491.

KAUFMAN B. M. — Progress in pediatric solid tumours. Mayo Clin. Prof., 1986, 61, 269—277.

LANGSAM L. B., FINE G., PONKA I. L. — Malignant histiocytomas. Arch. Surg., 1978, 113, 473—476.

LINDBERG R. D. — Soft-tissue sarcoma. In: *Fletcher G. H.* — Textbook of radiotherapy. Lea & Febiger, Philadelphia, 1980, 922—941.

LINDBERG R. D., MARTIN R. G., ROMSDAHL M., BARKLEY R. T. — Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. Cancer, 1981, 47, 2391—2397.
MARÉE D., MOCKE C., BUI N. B., COINDRE . M. şi colab. — Traitement loco-régional conservateur des sarcomes des tissus mous chez l'adulte après chimiothérapie d'induction. La Presse Méd., 1985, 14, 1069—1072.
MAURER M. H., BELTANGADY M, GEHAN E. A, şi col. — THE INTERPROUP RABDOMYOSARCOMA STUDY — I Cancer 1988, 61, 209—220.
MOUNTAIN C. F., MARION M. D., McMURTREY M. D., KAY E. HERMES — Surgery for pulmonary metastasis: A 20-years experience. The Annals of Thoracic Surgery, 1984, 38, 4, 323—330.
OWENS I. C., SHIU M. H., SMITH R., HAJDU S. I. — Soft-tissue sarcomas of the hand and foot. Cancer, 1985, 55, 2010—2018.
PINEDO H. M., BRAMWELL V. C., MOURIDSEN T. H. şi colab. — CYVADIC in advanced soft-tissue sarcoma: a randomized study comparing two schedules. Cancer, 1984, 53, 1825—1832.
PINEDO, VERWEIJ — The treatment of soft tissue sarcomas with focus chemotherapy: A REVIEW. Radiotherapy and Oncology 1986, 5, 193—205.
PUTNAM I. B., ROTH I. A., WESLEY N. M. şi colab. — Analysis of prognostic factors in patients undergoing resection of pulmonary metastasis from soft-tissue sarcomas. J. Thoracic and Cardiovasc. Surg., 1984, 87, 260—267.
ROSENBERG G. S., TEPPER I., GLATSTEIN E. — Prospective randomized evaluation of adjuvant chemotherapy in adults with soft-tissue sarcomas of the extremity. Cancer, 1983, 52, 424—434.
ROSENBERG S. A., SUIT H. D., BAKER L. H. — Sarcomas of soft tissues. In: Cancer: Principles and Practice of Oncology. Red. *DeVita V. T.,* ed. II, J. B. Lippincott Comp. Philadelphia, 1985, 1243—1291.
RUSSELL W. O., COHEN I., ENZINGER F. şi colab. — A clinical and pathological staging system for soft-tissue sarcomas. Cancer, 1977, 40, 1562—1570.
SETLACEC D., PROCA E., POPA C. — Tumorile retroperitoneale primitive. Edit. Medicală, Bucureşti, 1986, 137—162.
SUIT H. D., MANKIN I. H., WOOD W. C., PROPPE K. H. — Preoperative, intra-operative and postoperative radiation in the treatment of soft-tissue sarcoma. Cancer, 1985, 55, 2659—2667.
SUIT H. D., TEPPER I. E. — Impact of improved local control on survival in patients with soft-tissue sarcoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1986, 12, 699—700.
TEPPER I. E., SUIT H. D. — Radiation therapy alone for sarcoma of soft tissues. Cancer, 1985, 56, 475—479.
WILBUR I. R. — Sarcomas: in clinical interpretation an practice of cancer chemotherapy. Sud red. *Ezra Greenspan,* Raven Press, New York, 1982.

VII.

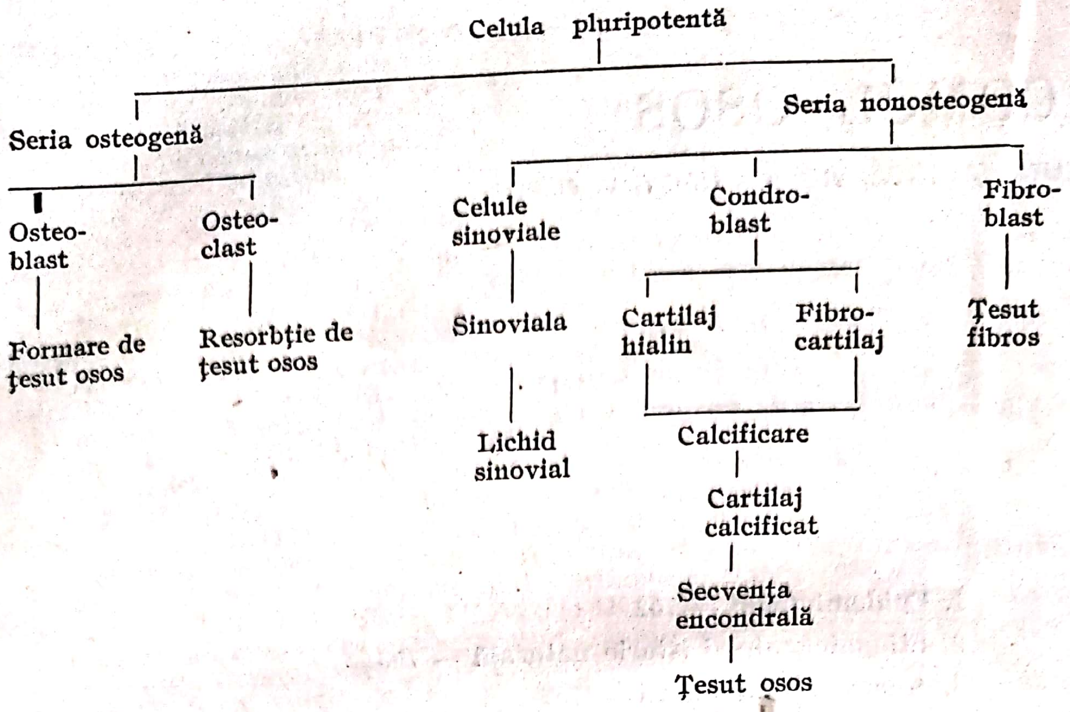
SARCOMUL OSOS

I. CHIRICUȚĂ, ȘT. HICA, VIORICA NAGY, V. POPIȚA

1. **Epidemiologie** — 752
2. **Etiopatogenie și istorie naturală** — 753
3. **Anatomie patologică** — 757
4. **Diagnostic** — 761
5. **Forme clinice** — 767
6. **Stadializare** — 774
7. **Tratament** — 775
   7.1. Principiile tratamentului chirurgical — 776
   7.2. Chimioterapia — 780
   7.3. Tratamentul bolii metastatice — 786
   7.4. Radioterapia — 788
   7.5. Urmărirea postterapeutică a bolnavului cu sarcom osos — 789
   7.6. Comentarii finale asupra tratamentului — 789
8. **Factori de prognostic** — 790

Tumorile osoase primare sînt neoplasme mezenchimale care iau naștere din orice element component al osului, luat ca organ (Spjut, 1970). Elementele componente ale osului au originea comună în „celula pluripotentă“ și pot fi punctul de plecare al tumorii în oricare stadiu al evoluției acesteia.

Tumorile maligne însumează aproape jumătate (45%) din totalitatea tumorilor osoase și mai puțin de 0,5% din totalul neoplaziilor. Aproximativ 2/3 din tumorile maligne osoase sînt secundare (metastaze), o treime fiind cele primare (Maeyama, 1984). Tumorile primare apar mai frecvent în primele decenii de vîrstă, caracterizîndu-se printr-o agresivitate deosebită; cele secundare se întîlnesc preponderent după deceniul al treilea (fig. VII. 1).

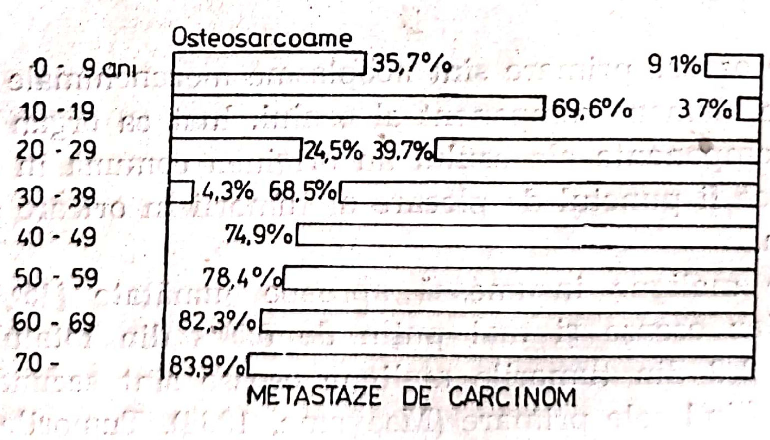


(după Mazur, 1981)

Majoritatea tumorilor primare osoase au sediu metafizar, 80% din ele fiind localizate în femurul distal sau tibia proximală (Mazur, 1981) (fig. VII. 2).

Din multiplele clasificări existente în literatura de specialitate, o prezentăm, pe cea a lui Dahlin din 1978 (Mallawer, 1985).

Varietatea cea mai agresivă, cea mai mult studiată și în tratamentul căreia s-au făcut cele mai mari progrese în ultimul timp, este osteosarcomul (OS). Ca urmare, principiile terapeutice stabilite în cazul OS



Incidența OS și metastazelor de carcinom pe decenii de vîrstă (MAEYAMA 1984)

Fig. VII.1.

Scanned with OKEN Scanner

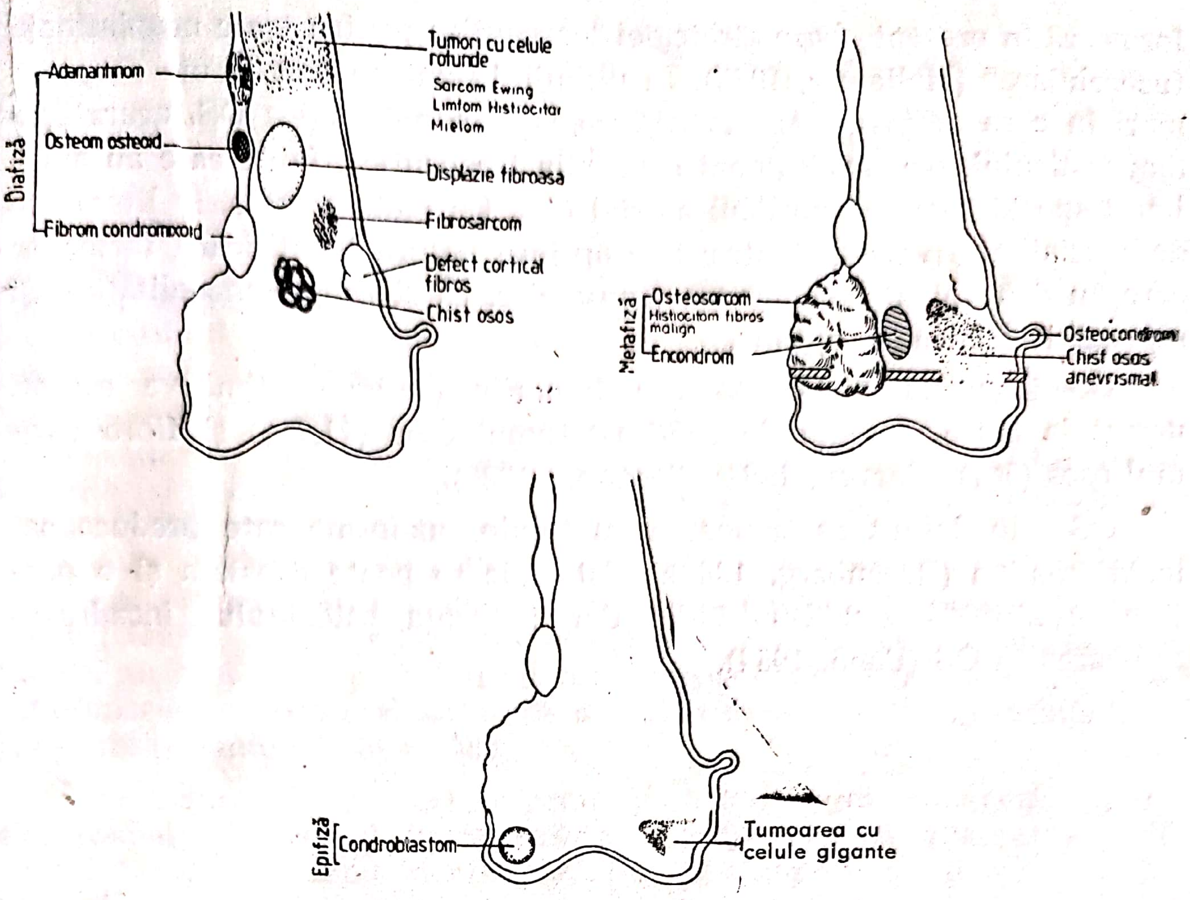


Fig. VII.2. — Sediul preferențial al tumorilor osoase (Mazur 1981; Mallawer 1985)

Clasificare (Dahlin, 1978; Mallawer, 1985)

Tip histologic	Benigne	Maligne
Hematopoietic		Mielom Reticulosarcom
Condrogenic	Osteocondrom Condrom Condroblastom Fibrom condromixoid	Condrosarcom primitiv Condrosarcom secundar Condrosarcom dediferențiat Condrosarcom mezenchimal
Osteogenic	Osteom osteoid Osteoblastom benign	Osteosarcom parosteal Osteosarcom
Origine necunoscută	Tumori cu celule gigante Histiocitom fibros	Tumoarea Ewing Tumoarea malignă cu celule gigante Adamantinom Histiocitom fibros malign
Fibrogenic	Fibrom Fibrom desmoplastic	Fibrosarcom
Notocordal		Cordom
Vascular	Hemangiom	Hemangioendoteliom Hemangiopericitom
Lipogen	Lipom	
Neurogen	Neurilemom	

formează în prezent „baza strategiei terapeutice pentru toate neoplasmele fuzocelulare“ (Mallawer, 1985). În ultimii 15 ani au fost făcute progrese mari în ceea ce privește: cunoașterea istoriei naturale a OS, acuratețea diagnosticului, s-a revoluționat concepția terapeutică, fapte care au ameliorat spectaculos prognosticul acestei boli. Cu toate acestea, în literatura de specialitate persistă controverse aprinse asupra identificării factorilor care au determinat ameliorarea rezutatelor, ca și asupra modalităților și secvenței terapeutice optime.

OS însumează 22—25% din tumorile maligne primitive osoase, urmat la mare distanță de condrosarcomul osos (11,9%) și fibrosarcomul osos (5%) (Harvey, 1981; Slootweg, 1985).

OS este definit ca tumoarea cu celule fuziforme care produce osteoid* malign (Rosenberg, 1982). Histologic se poate constata și o proliferare fibroidă sau condroidă, dar prezența osteoidului încadrează tumoarea în OS (Pană, 1984).

1. Epidemiologie

Incidența OS este joasă: 0,3—1‱ locuitori pe plan mondial. În țara noastră survine ceva mai frecvent: 3,3‱ la bărbați, respectiv 2,15‱ la femei (cifre pentru anul 1980 — Pop, 1985). Mortalitatea prin OS în țara noastră pe anul 1983: pentru bărbați, din totalul deceselor datorate tumorilor maligne (145,87‱) 2,94‱ sînt datorate OS. la femei, din totalul de 110,92‱, 2,09‱ se datoresc OS. Boala survine preponderent la bărbați, raportul față de femei fiind 3/2. Apare cu precădere în al doilea deceniu de vîrstă, în perioada de maximă creștere, vîrsta medie a îmbolnăririi fiind 14,5 ani la băieți și 13,5 ani la fete. În primele trei decenii de vîrstă se concentrează 80% din totalitatea OS. Se mai citează o ușoară creștere a incidenței bolii după 45 de ani, dar aceasta s-ar datora OS așa-zise secundare, apărute la bolnavi cu boala Paget sau pe oase iradiate anterior (Haskell, 1980).

* *Osteoid* = țesus osos necalcificat (V. V. Papilian, Gh. Roșca — 1977).

2.

Etiopatogenie și istorie naturală

Încă nu se cunoaște cauza OS. Acesta apare mai ales în metafiza oaselor lungi cu creștere accentuată. Cel mai frecvent este afectat femurul distal, apoi tibia proximală și humerusul proximal (Haskell, 1980). Aceste trei localizări dau 80% din cazuri, numai regiunea genunchiului participînd cu 57% (Pană, 1984).

Localizarea în scheletul axial cuprinde 10% din cazuri: din acestea, 6% sînt date de localizarea în maxilar și mandibulă (Slootweg, 1985). Localizarea diafizară și epifizară a tumorii primare este rară. Rară, nu excepțională (4% din totalul OS), este localizarea extraosoasă a tumorii primare. Au fost descrise cazuri de OS uterin, mamar, cardiac, fesier (Goorin, 1985; Jaffe, 1978; Schneidermann, 1984). Oiginea acestor tumori nu poate fi explicată decît prin osteogeneză heterotopică malignizată (apărută probabil pe focare de miozită osificantă) sau din celule pluripotente restante (Brooks, 1985).

În etiologia OS au fost incriminați factori hormonali, genetici, fizici (radiații ionizante), traumatisme. Aceștia par să aibă mai mult un rol favorizant, fiind identificabili în anamneza unui număr mic de bolnavi.

a) *Factori hormonali.* Apariția de preferință a OS în puseul de creștere osos și, în plus, în segmentele osoase cu maximă dezvoltare în acel moment, a suscitat discuții vii cu privire la etiologia hormonală a bolii. Ca o observație suplimentară, tumorile humerusului apar la o vîrstă mai mică decît cele ale femurului și tibiei, după cum și puseul de creștere al membrului superior precede pe cel al membrului inferior (Beck, 1985). Localizarea preferențială a bolii în metafizele din vecinătatea genunchiului, caracteristică la tineri, nu se mai întîlnește la bolnavii de vîrstă adultă (Beck, 1985).

Dozările hormonale la bolnavii cu OS (hormon de creștere, somatomedină) au fost normale. Singura explicație acceptată în prezent corelează apariția OS cu activitatea osteoblastică crescută în zonele de creștere accentuată. Un argument în plus pentru această explicație este coincidența OS cu boala Paget, afecțiune caracterizată și ea prin activitate osteoblastică crescută (5% din adulții cu OS au în antecedente boala Paget; 10% din bolnavii cu boala Paget poliostotică și 3—5% din cei cu forma monoostotică vor face OS) (Haskell, 1980; Goorin, 1985).

b) *Radiațiile ionizante.* Un factor de risc întîlnit la aproximativ 4% din bolnavii cu OS este expunerea la radiații ionizante în antecedente. În 1948 Cohen (citat de Masuda, 1984) a formulat criteriile încadrării unui OS în categoria celor radioinduse:

— evidența microscopică sau radiologică a lipsei malignității în prealabil;

— tumoarea să fie dezvoltată în cîmpul de iradiere;

— să existe o perioadă latentă — interval liber;

— OS apărut să aibă confirmare histologică. În cazul neoplaziilor secundare, OS trebuie să difere histologic de tumoarea primară (Freeman, 1980).

În cazul iradierii externe (accidentală, terapeutică pentru boli benigne sau maligne) se admite că doze mici și moderate (30—50 Gy) pot induce OS. Riscul calculat este de 0,03—1% pentru bolnavii iradiați care trăiesc mai mult de 5 ani (Cuisenier, 1986). Ca tip de radiații, cele cu ortovoltaj (150—400 kV) sînt mai nocive din acest punct de vedere decît cele cu megavoltaj, doza absorbită de os fiind de 3—5 ori mai mare decît cea absorbită de țesuturile moi (Freeman, 1980).

În cazul iradierii interne, substanța cel mai des incriminată a fost thorotrastul (folosit mai de mult pentru scintigrafii și avînd timpul de înjumătățire lung). Doza tisulară medie absorbită după administrarea a 25 ml thorotrast a fost calculată la 25 rad/an — ficat; 17 rad/an — splină, 9 rad/an — măduvă hematogenă, 16 rad/an — endost (G. Van Kaick, 1986).

c) *Factori genetici*. În apariția OS au fost incriminați multipli factori genetici. Aceasta s-a datorat faptului că:

— s-a observat apariția mai frecventă a OS în familii cu gemeni;

— riscul apariției OS este de 500 de ori mai mare la bolnavii cu retinoblastom ereditar (după vindecarea aparentă a bolii) (Goorin, 1985);

— multiple afecțiuni ereditare sau congenitale par să predispună la apariția OS. Mai des citate sînt: displazia osoasă congenitală, osteocondromatoza multiplă (boala Ollier), displazia fibroasă poliostotică (sindromul Albright), miozita osificantă (Beck, 1985).

Studii de genetică au pus în evidență în unele OS deleția brațului lung al cromozomului 13 (care apare și la bolnavii cu retinoblastom).

De asemenea, a fost pusă în evidență oncogena c-fos, prezentă în celulele normale ale bolnavilor, izolată din virusul sarcomatogen murin, prezentă pe brațul lung al cromozomului 14. O altă oncogenă, prezentă numai în celulele OS tratate cu un carcinogen chimic, a fost localizată pe cromozomul 7 (Beck, 1985).

d) *Traumatismul*. Relația cauzală traumatism — OS este încă discutată. Studii experimentale i-au demonstrat validitatea, clinica însă nu. Traumatismul există în anamneza majorității bolnavilor, dar nu i se poate atribui rolul declanșator al afecțiunii, ci, cel mai adesea rolul revelator (prin palpare bolnavul își găsește tumoarea). Studii statistice pe sportivi (expuși mai frecvent la traumatisme osoase) nu au indicat o incidență mai mare a tumorilor osoase la aceștia (Haskell, 1980). Încă din 1936, Ewing (cit. Smith, 1986) a enunțat criteriile orientative pentru recunoașterea OS indus de traumatism:

— integritatea anterioară a zonei traumatizate;

— autenticitatea și intensitatea traumatismului;

— originea tumorii în punctul exact al traumatismului;

— interval liber între traumatism și apariția tumorii;
— diagnostic pozitiv al prezenței și naturii tumorii.

e) *Afecțiuni în antecedente*. Dintre afecțiunile nemaligne, se pare că parotidita epidemică și varicele în antecedente cresc ușor riscul apariției OS (R. Frentzel Beyme, 1986). În ceea ce privește afecțiunile maligne, se pare că toate cancerele tratate și vindecate în copilărie (indiferent de modalitatea terapeutică) cresc de 10 ori riscul apariției unui al doilea cancer, 2/3 din neoplaziile secundare fiind sarcoame (Mot, 1986). Se mai citează OS apărute adiacent unei tumori benigne osoase (endocondrom), fără să existe însă o degenerare malignă a acestuia (Smith, 1986).

Istoria naturală. În evoluția bolii pot fi distinse o fază locală și una de generalizare.

a) *Faza locală*. Perioada de evoluție strict locală este scurtă, 10—20% din bolnavi avînd deja la prezentare metastaze pulmonare, 2% metastaze osoase (Beck, 1985). Ca și alte sarcoame fuzocelulare, OS crește centrifug, periferia tumorii fiind zona cea mai ofensivă (agresivă). La zona de contact cu țesutul sănătos se găsește o pseudocapsulă formată din celule normale comprimate, țesut fibrovascular și o componentă inflamatorie (Mallawer, 1985). În funcție de raportul planului chirurgical de disecție cu această pseudocapsulă se face clasificarea procedeelor chirurgicale (Enneking, 1980 — vezi capitolul Tratament).

Studiile pe culturi de celule tumorale nu au putut pune în evidență parametrii exacți ai cineticii celulare în OS. Prin observarea metastazelor pulmonare s-a precizat că timpul mediu de dublare tumorală este între 20 și 40 zile (studiul timpului mediu de dublare este un parametru esențial de precizat pentru stabilirea prognosticului și reglarea tratamentului, inclusiv a metastazectomiei) (Beck, 1985). Durata simptomelor pînă la diagnostic este în medie de 3 luni, foarte rar atinge 6 luni, fără să fie prezente și metastazele. O simptomatologie mai lungă este asociată cu un prognostic mai bun (Mallawer, 1985).

● *Metastazele locale* (de vecinătate, „skip metastasis“) sînt una din caracteristicile biologice ale OS cu grad înalt de malignitate. Sînt noduli tumorali localizați în același os cu tumoarea primitivă, dar nu în continuitate cu ea. Aceștia apar prin embolizarea de celule tumorale în sinusoidele medulare, fiind de fapt micrometastaze care nu au trecut în circulație. Se descriu și salturi transarticulare prin anastomozele venoase periarticulare. Incidența metastazelor locale este sub 1% din toate cazurile de OS, deși în trecut erau invocate mult mai frecvent pentru explicarea recidivelor locale (Rosemberg, 1982).

● *Recidivele locale*. Condiția principală pentru asigurarea controlului local este excizia chirurgicală cu margine corespunzătoare de țesut sănătos. Recidiva locală a unui OS cu grad înalt de malignitate reduce șansa de supraviețuire cu 50% (Brown, 1986).

● *Interesarea articulară*. Cartilajul articular este într-o oarecare măsură o barieră naturală în calea extensiei tumorale directe spre articulație.. Totuși, Simon (cit. Rosemberg, 1982) găsește în 44% din cazuri, pe piese de amputație, extensia tumorală articulară. Invazia

Scanned with OKEN Scanner

articulară este explicată prin trei mecanisme: • extensia pericapsulară; • extensia prin structurile intraarticulare; • extensia directă prin cartilajul articular. Fractura patologică spiroidă (din focarul tumoral) poate deschide o comunicare directă între tumoare și cavitatea articulară (Mallaver, 1985).

b) *Faza de generalizare*. Metastazarea OS se face pe cale hematogenă. Aproximativ 20% din bolnavi au deja la prezentare boala diseminată macroscopic. Sediile preferențiale de metastazare sînt: plămînii, scheletul, ganglionii limfatici.

• *Metastazele pulmonare*. La bolnavi netratați, plămînul — principalul organ filtru — este sediul de elecție al metastazelor. În 85% din cazurile cu boală diseminată, aici apar primele metastaze.

Studii mai vechi, pe loturi de bolnavi tratați numai chirurgical, prin amputație, au demonstrat că 50% din bolnavii operați dezvoltau metastaze pulmonare în 6—10 luni de la tratamentul inițial. Cunoscîndu-se timpul mediu de dublare tumorală al OS, se deduce că majoritatea bolnavilor aveau deja micrometastaze pulmonare (nedecelabile prin mijloacele de investigație clasice) în momentul diagnosticului inițial. Aceste fapte constituie unul din argumentele de bază ale susținătorilor chimioterapiei neoadjuvante (Beck, 1985).

Metastazele pulmonare ale OS au tendința de a se localiza periferic, subpleural. De aici rezultă pe de o parte posibilitatea apariției hemo- sau pneumotoracelui în cursul evoluției bolii, iar pe de altă parte relativa ușurință de a extirpa chirurgical aceste metastaze (vezi capitolul Tratamentului metastazelor pulmonare) (Haskell, 1980).

• *Metastazele osoase* ocupă locul 2 ca frecvență. La 50% din bolnavii decedați cu OS, autopsia pune în evidență metastaze osoase (Rosenberg, 1982). Acestea se pot localiza fie în același os cu tumoarea primară, la cîțiva centimetri de aceasta (metastaze locale), fie în oricare din celelalte oase. De aici rezultă importanța investigării radiologice și scintigrafice a întregului schelet (Brown, 1986). Apariția metastazelor osoase indică un prognostic mult mai grav decît existența metastazelor pulmonare (McKillop, 1981).

• *Metastazele ganglionare* sînt diagnosticate (clinic, radiologic, scintigrafic) în 10% din cazurile cu boală avansată. Studiile autopsice au relevat însă prezența metastazelor ganglionare într-o proporție de 20%. Identificarea lor la diagnostic sau în cursul evoluției bolii indică un prognostic sumbru (Rosenberg, 1982).

Tot prin studii autopsice au fost puse în evidență metastaze inaparente clinic în rinichi, suprarenale, encefal etc.

Fără tratament, decesul survine în primii 2 ani, prin boală metastatică. O dată cu creșterea ratei de supraviețuire prin tratament agresiv (tratamentul chirurgical corect al tumorii primare, chimioterapie în doze mari pre- și postoperator, rezecția metastazelor pulmonare), asistăm la schimbarea tipului de metastazare, rata metastazelor extrapulmonare ajungînd la 80% din cazurile cu boală diseminată (Taylor, 1985). Aceste schimbări în istoria naturală a OS ar putea fi explicate prin faptul că:

— chimioterapia întîrzie recidiva și diseminarea datorită supresiuni unor linii celulare tumorale și eliminării altora cu rată mai mare

de diviziune (chimiosensibilitatea este cu atît mai mare, cu cît rata de diviziune celulară este mai mare);

— prelungirea supraviețuirii unor bolnavi care în trecut decedau prin metastaze pulmonare permite apariția mai frecventă a metastazelor extrapulmonare;

— ar putea exista o diferență de sensibilitatea la chimioterapie, micrometastazele pulmonare fiind mai chimiosensibile decît cele extrapulmonare (Giuliano, 1984).

3.

Anatomie patologică

OS este definit ca tumoarea osoasă ale cărei celule maligne elaborează o cantitate mare de osteoid tumoral sau os imatur. Matricea tumorală mai poate fi cartilaginoasă, fibroblastică etc., dar producerea marcată de osteoid încadrează tumoarea în OS (Schajowicz, 1981 — cit. de Slootweg, 1985).

Diagnosticul histopatologic este uneori atît de dificil, încît numai prin coroborarea cu aspectul radiologic și eventual cu evoluția clinică se poate stabili malignitatea. Fiind un diagnostic dificil, anatomopatologul trebuie să obțină piese de bună calitate și reprezentative pentru tumoare. Datorită acestui fapt, majoritatea autorilor optează pentru biopsia chirurgicală (Dubousset, 1985) chiar dacă aceasta este grevată de o rată a complicațiilor mai ridicată decît biopsia prin foraj cu ac („drill biopsy") (Den Heeten, 1985). Aceasta din urmă este rezervată în primul rînd diagnosticării unor posibile focare metastatice, sau evaluării pe parcurs („biopsia de urmărire") a rezultatelor chimioterapiei neoadjuvante (Ayala, 1983).

Diagnosticul histopatologic al unui OS și, implicit, încadrarea acestuia în una din grupele terapeutice și prognostice, presupune mai multe etape. Vom insista asupra: a) clasificării OS în subtipurile cunoscute, b) caracteristicilor histopatologice generale, c) evaluării gradului de malignitate și d) evidențierii cît mai exacte a răspunsului (clinic și histopatologic) tumoral la chimioterapie.

a) *Clasificarea OS* este un subiect viu dezbătut în literatură, deoarece nu s-a ajuns la criterii unitare în aprecierea gravității semnificației terapeutice și prognostice a multiplelor forme clinice și histologice întîlnite în practică. Așa se explică numărul mare de clasificări prezente în literatura de specialitate, nici una nefiind unanim acceptată. De aceea, prezentăm mai multe clasificări, pe prima din ele considerînd-o cea mai utilă medicului practician (ortoped).

Gebhardt (1984) împarte OS în primitive (apărute pe os anterior indemn), secundare (pe oase afectate anterior) şi juxtacorticale:

Primitive:

— clasic central
— mandibular
— teleangiectatic
— multicentric
— central cu grad scăzut de malignitate

Secundare:

— osteitei deformante (boala Paget)
— iradierii
— unei leziuni benigne.

Juxtacorticale:

— parosteale
— periosteale

Clasificarea Clinicii Mayo şi frecvenţa relativă a diferitelor tipuri de OS:

Intramedular obişnuit Intramedular bine diferenţiat	} 75%
Parosteal	3,4%
Periosteal	1%
Teleangiectactic cu celule mici	2,3%
Multicentric	0,3%
Postiradiere	3,5%
Mandibular	6,4%
Pe boală Paget	2,8%
Histiocitom fibros malign	2%

Clasificarea Institutului Curie şi frecvenţa relativă a tipurilor OS:

Intramedular	— forma comună — forma bine diferenţiată	} 70%
Juxtacortical (para, peri)		
fuzocelular intramedular foarte osteogen, OS condensant		6%
Forma anaplastică cu celule mici, teleangiectactic		15%
OS radioindus		4%
OS pe leziuni preexistente		5%

(J. Costa, 1985)

În tratatul lui DeVita, Rosenberg şi colab. folosesc o clasificare a tumorilor osoase maligne bazată în principal pe: • tipul predominant de celule maligne (fuziforme sau microcelulare), • gradul histologic de malignitate şi • posibilităţile terapeutice.

b) *Caracteristici histopatologice generale ale OS.* Histogenetic, OS derivă din „celulele conjunctive din endost şi periost precursoare osteoblaştilor". Acestea se pot diferenţia ca elemente sarcomatoase osteoblastice, osteoclastice, cartilaginoase sau pot să rămînă atît de nediferenţiate, încît funcţia lor osteogenică nu se poate preciza (Moraru, 1980).

Macroscopic, tumoarea de consistenţă şi dimensiuni foarte variabile are zone diferite: de la albă, dură, osoasă, albă-sidefie, cartilagi-

noasă, pînă la zone roșietice, cărnoase, de consistență scăzută — forma anaplazică.

Microscopic:

— osteoblaștii apar dispuși dezordonat în jurul lamelelor osoase neoformate sau în interiorul lor. Traveele osoase (spiculii) sînt dezordonate și în faze diferite de maturare.

— Osteoclaștii — celule gigante multinucleare, a căror proliferare interesează atît osul neoformat, cît și pe cel de origine.

— Fibroblaștii: celule fuziforme sau poliedrice, dînd uneori aspect de epiteliu.

— Proliferarea condroidă și mixoidă apare frecvent, dar nu are vreo semnificație importantă.

— Vascularizația intratumorală este variabilă: de la sărăcie vasculară și pînă la lacune intratumorale, rezultînd în unele zone aspectul teleangiectatic (Moraru, 1980).

Diagnosticul diferențial histopatologic. Lista leziunilor care trebuie diferențiate microscopic de OS include: calusul exuberant, fractura în focarul unei tumori benigne, tumoarea desmoidă periostealá, displazia fibroasă, granulomul eozinofil, boala Paget, chistul osos anevrismal, miozita osificantă, hiperparatiroidismul, osteoporoza circumscrisă, granulomul cicatriceal al oaselor lungi (Rosenberg, 1982; Costa, 1985).

O atenție deosebită o merită histiocitomul fibros malign cu punct de plecare osos. Deși tumoarea produce osteoid, datorită caracteristicilor sale histologice, diseminării pe cale limfatică și mai ales prognosticului mult mai bun, nu se încadrează în OS (Costa, 1985). O altă diferențiere adesea greu de făcut este cea între OS cu celule mici și tumoarea Ewing. Evidențierea osteoidului și condroidului prin colorații speciale permite diferențierea (acest tip de OS are prognostic mai nefavorabil decît forma comună) (Rosenberg, 1982).

În unele cazuri, diagnosticul microscopic este atît de dificil, încît este necesar să se apeleze la tehnici speciale, ca: microscopia electronică sau analiza ADN din celulele tumorale — metoda Kreicbergs (Nilsonne, 1984).

c) *Gradul de malignitate.* Majoritatea OS sînt tumori foarte maligne, dar există forme speciale (identificabile microscopic) cu un grad de malignitate atît de redus, încît se pune problema renunțării în aceste cazuri la orice tratament adjuvant chirurgiei. Astfel, sarcomul parosteal cu grad scăzut de malignitate are un prognostic bun, 80—90% din bolnavi supraviețuind la 5 ani fără semne de boală (Hall, 1983). În contrast cu acestea, forme clinice și radiologice cunoscute pentru benignitatea lor, pot manifesta de la început sau pe parcursul evoluției fenomenul de dediferențiere, cu creștere marcată a agresivității (Wold, 1984).

În majoritatea tumorilor există unele zone cu grad mai mic de malignitate (de obicei centrale) și altele cu grad ridicat (cel mai adesea spre periferia tumorii). De aceea, pentru diagnosticul definitiv sînt necesare secțiuni multiple din multiple zone. Dacă oricare din aceste secțiuni conțin leziuni cu grad înalt de malignitate, tumoarea se va încadra în acel grad și va avea prognosticul corespunzător.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru uniformizare au fost propuse mai multe criterii.

Astfel, Sent (1975) (citat de Tamburlini, 1983) propune 3 grade, în funcție de numărul mitozelor citite cu obiectivul × 430 pe 10 cîmpuri microscopice. Conform acestei clasificări:

— gradul I	0 mitoză/10 cîmpuri
— gradul II	1—5 mitoze/10 cîmpuri
— gradul III	peste 5 mitoze/10 cîmpuri

Un alt criteriu folosit este indexul mitotic, adică numărul de nuclei normali care revin pentru fiecare nucleu în mitoză:

— gradul I	index peste 370
— gradul II	index între 370—100
— gradul III	index sub 100

(Price, 1961).

Pentru Schajowicz (1981) indexul mitotic este cel mai important factor prognostic (Slootweg, 1985).

d) *Răspunsul tumoral la chimioterapia preoperatorie.* În zilele noastre acesta este nu numai principalul factor prognostic, dar și elementul de bază pentru modularea tratamentului postoperator (Rosen, 1986). Pe piesa de exereză se pot întîlni aspecte microscopice foarte variabile: de la necroza tumorală totală (nici o celulă tumorală viabilă) pînă la tumori total neinfluențate de tratament. Pentru evaluarea tratamentului și compararea rezultatelor au fost date criterii numerice, cele mai utilizate fiind schema propusă de Memorial Sloan Kettering Hospital (MSKH) și cea a grupului european COSS (Cooperative Csteosarcome Study). Astfel, Huvos de la MSKH propune o clasificare a răspunsului tumoral la chimioterapie, în 5 grade.

Aceasta se apreciază prin proporția de celule viabile, evaluată pe o secțiune ce trece prin axul cel mai mare al tumorii:

gradul I	100—95% din celulele tumorale viabile
gradul II/A	94—50% din celulele tumorale viabile
gradul II/B	49—5% din celulele tumorale viabile
gradul III	sub 5% din celulele tumorale viabile
gradul IV	tumoare total sterilizată.

Schema COSS (Salzer-Kuntschik) utilizează o scară cu 6 grade de de răspuns:

gradul I	tumoare sterilizată
gradul II	celule viabile izolate sau grupate în arii sub 0,5 cm diametru
gradul III	mai puțin de 10% din celulele tumorale viabile
gradul IV	10—50% din celulele tumorale viabile
gradul V	peste 50% din celulele tumorale viabile
gradul VI	nu se observă vreun efect al chimioterapiei.

(Costa, 1985).

Există și alte criterii de evaluare a chimiosensibilității tumorale. Astfel, cantitatea crescută de „spiculi goi“ — spiculi de os tumoral lipsiți de celule, prezența macrofagelor active în zona de necroză, sînt elemente care indică eficacitatea tratamentului preoperator chimioterapic (Ayala, 1983).

4.

Diagnostic

„În zilele noastre, confundarea unei afecțiuni benigne cu un OS are o semnificație mult mai gravă decît nerecunoașterea unui OS și întîrzierea diagnosticării lui" (Costa, 1985).

Clinica OS este săracă și necaracteristică. Simptomul principal este durerea datorată destinderii periostului adiacent (Pană, 1984). Inițial, durerea este intermitentă, dar în scurt timp devine continuă, lancinantă, mai accentuată noaptea, răspunde parțial la salicilați (Gebhardt, 1983). Asociat, apare tumefacția, de consistență fermă pînă la dură la palpare, cu tegumentul supraiacent destins, cu desen venos accentuat și temperatura locală crescută (Moraru, 1980). Impotența funcțională se instalează rapid, adesea apărînd și contractura în poziția reflexă, antalgică.

Starea generală a bolnavului rămîne mult timp nealterată și numai examenul radiologic pune în evidență în unele cazuri metastazele pulmonare (Goorin, 1985). Foarte rar OS poate debuta prin fractură patologică (mai frecventă în cazul OS pur litic sau teleangiectatic). Anamneza relevă un traumatism minor și numai examinarea atentă a radiografiilor evidențiază o zonă de eroziune anormală în jurul focarului de fractură (Rosenberg, 1982).

Examenul obiectiv pune în evidență o tumoare diafizo-metafizară, uneori de dimensiuni importante în contrast cu articulația vecină, indemnă mult timp.

Articulația este interesată tîrziu, cînd apare hidro- sau hemartroza (în caz de suspiciune se fac puncția articulară și examen citologic din sediment). Atrofia musculară este frecventă, dînd membrului un aspect caracteristic (Moraru, 1976).

Diagnosticul de OS se bazează în primul rînd pe explorările paraclinice. Acestea trebuie să precizeze:

— Diagnosticul pozitiv de OS;

— Extinderea reală a tumorii în segmentul afectat și relația ei cu axul vasculo-nervos (în perspectiva unui eventual procedeu chirurgical de salvare a membrului);

— Stadiul clinic exact, în primul rînd prezența sau absența metastazelor (locale și la distanță);

— Tipul histologic și gradul de malignitate, precizate cît mai exact și mai precoce;

— Evaluarea răspunsului tumorii în cursul tratamentului.

Mijloacele paraclinice prin care se împlinesc aceste obiective se pot împărți în trei categorii:

a. Explorări radiologice și imagistice,
b. Examenul histopatologic al biopsiei sau piesei de exereză,
c. Explorările biochimice.

Scanned with OKEN Scanner

a) *Explorările radiologice și imagistice* folosite mai frecvent sînt: radiografia, tomografia convențională, arteriografia, scintigrafia oaselor (explorări aflate la îndemîna oricărui spital județean și care nu necesită utilare sofisticată), tomografia axială computerizată („tomodensiometria" autorilor francezi), ecografia, imaginea prin RMN.

De departe cea mai utilizată, radiografia simplă este de neînlocuit în diagnosticul OS. A persistat mult timp și desigur exagerat aforismul că „o radiografie bună valorează cît o biopsie"*.

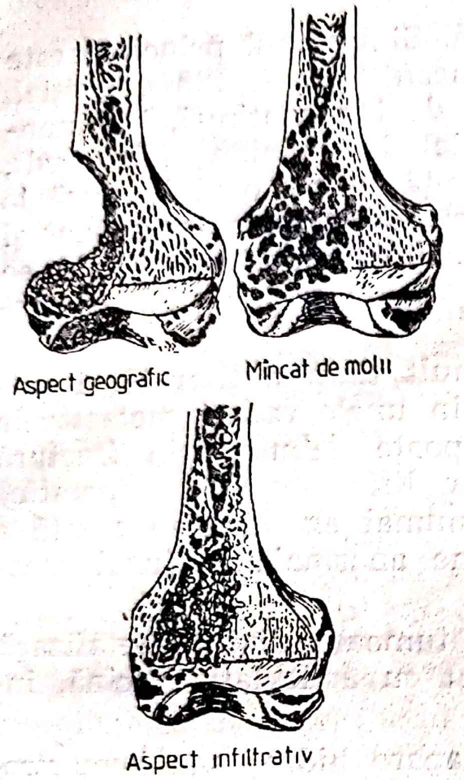


Fig. VII.3. — Cele trei tipuri de distrucție osoasă în cadrul tumorilor osoase primare (Lodwick).

Examinată cu atenție, poate de cele mai multe ori să diferențieze o leziune benignă de una malignă (Rosenberg, 1982). Schematic, există 3 criterii radiologice majore pentru afirmarea malignității:

— leziune difuză intraosoasă (tip III-Lodwick) (fig. VII-3). Fie că e litică sau scleroasă, aceasta este imprecis delimitată de osul normal. Cel mai adesea, leziunea este mixtă.

— nu există o margine scleroasă la limita cu osul sănătos, iar la zona de contact cu periostul este prezentă reacția periostală. Distrucția corticalei este de obicei prezentă de la debut; reacția periostală este eterogenă: lineară sau spiculiformă.

— există de cele mai multe ori interesarea părților moi, în care se găsesc adesea depuneri de calciu sau os (Mallawer, 1985; Jaulerry, 1982).

* Celulele scheletice participante în reacția de răspuns la o agresiune sau boală, avînd originea comună în „celula pluripotentă", au un spectru limitat de răspunsuri posibile, indiferent de natura agresiunii sau bolii. De aceea și imaginile radiologice pot fi similare, făcînd diagnosticul greu sau imposibl (Mazur, 1981).

Scanned with OKEN Scanner

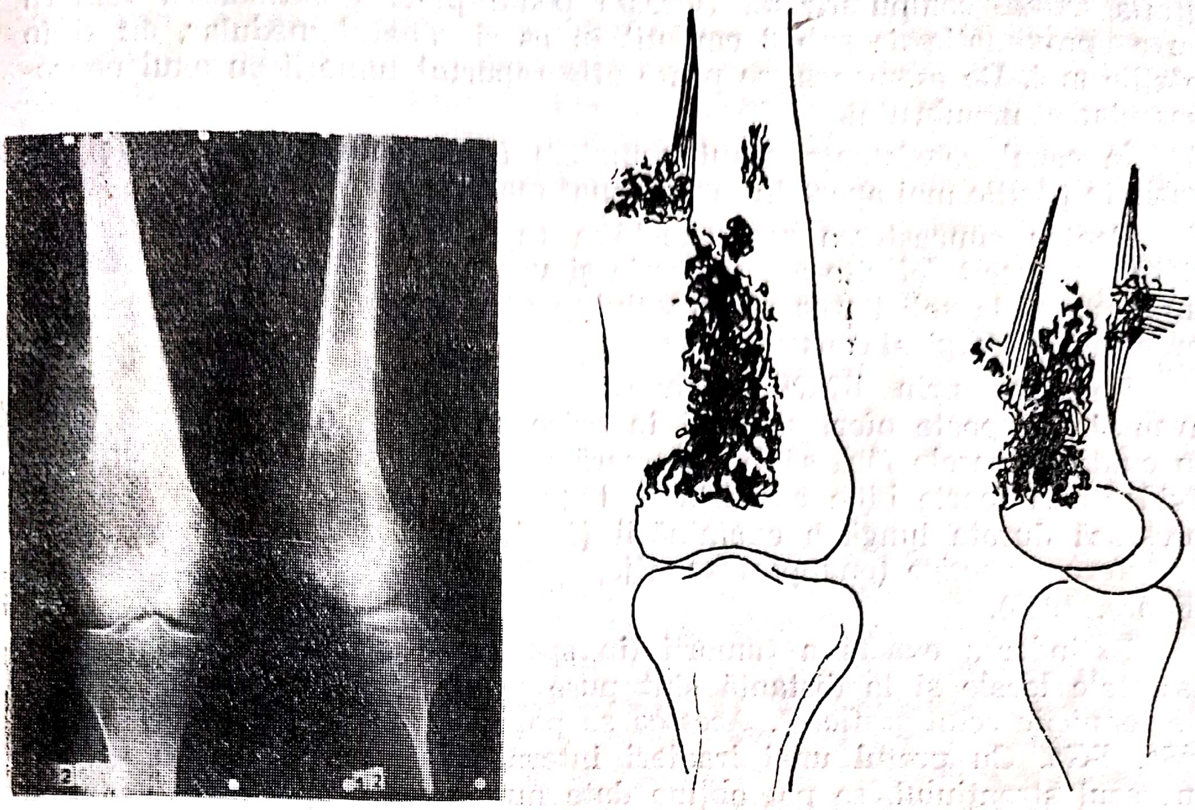


Fig. VII.4.a și *VII.4.b*

Imaginea radiologică este evocatoare pentru o tumoare malignă în 60%, dificilă în 30% și în 10% nu se poate preciza diagnosticul de tumoare malignă primitivă (Jaulerry, 1982).

În cazul OS, acesta fiind în același timp osteolitic și osteoformator (în grade diferite) imaginile radiologice vor pune în evidență 3 elemente: distrucția osoasă, osul atipic neoformat și reacția periostului și osului normal (Denischi, 1975). Caracteristică pentru OS tipic este reacția periostală radială „în apus de soare“, linii calcare neregulate convergînd spre centrul tumorii. Acestea pot fi mai fine cînd este vorba într-adevăr de apoziții periostale reacționale sau mai groase și neregulate, cînd se datoresc fie tot reacției periostale, fie osificării matricei tumorale edificată în direcția propagării tumorale (Faure, 1985). Osificarea în părțile moi este evocatoare pentru OS atunci cînd apare sub formă de plaje neregulate de intensitate calcară cu margini imprecis delimitate.

Triunghiul Codman este imaginea tangențială a periostului osificat și desprins de corticală, ca urmare a progresiunii extraosoase a tumorii. Apare frecvent în OS fără să fie însă patognomonic pentru acesta (Robles, 1981). (fig. VII. 4).

În rare cazuri, pe radiografia rădăcinii membrului sau a pelvisului apar imagini de ganglioni calcificați. Prezența acestora indică un prognostic infaust (Rosenberg, 1982).

Cea de-a doua etapă a diagnosticului este precizarea extinderii tumorale în membrul afectat. Radiografia simplă și tomografia convențională au fost depășite ca acuratețe a datelor furnizate de tomo-

Scanned with OKEN Scanner

grafia axială computerizată. Aceasta poate preciza extinderea tumorii cu o aproximație de sub 2 cm atît în os și canalul medular, cît și în părțile moi. De asemenea, se poate afla raportul tumorii cu axul neuro-vascular al membrului.

În cazul coexistenței unui hematom (postfractură, postbiopsie) invazia în părțile moi apare în mod eronat mai mare.

Pentru cunoașterea mai exactă a raportului dintre axul vascular și tumoare sînt folosite arteriografia și venografia. Acestea sînt indicate însă numai la solicitarea chirurgului pentru proiectarea unui eventual procedeu chirurgical conservator.*

Imaginea prin RMN (rezonanță magnetică nucleară) are marile avantaje că poate oferi secțiuni în orice ax al regiunii afectate, pune în evidență vasele fără să fie necesară utilizarea substanței de contrast, evidențiază foarte bine extensia la tegument. Ca dezavantaje, i se reproșează durata lungă a examinării (1—1,5 ore), parazitarea de structuri feromagnetice (endoproteze, tije, șuruburi) și costul foarte ridicat (Faure, 1985).

Extinderea exactă a tumorii (în special în canalul medular), metastazele locale și la distanță sînt puse în evidență cu multă precizie de tehnicile scintigrafice**. Acestea se pot executa cu izotopi: ^{99}Tc, ^{13}N, ^{85}Sr, ^{67}Ga. Cu prețul unei iradieri interne mai accentuate, în special în cazul stronțiului, se pot obține date nu numai asupra dimensiunilor tumorii primare și a determinărilor secundare (regionale sau la distanță), dar și indicații cantitative asupra metabolismului tumoral. În felul acesta, „scintigrafia semicantitativă“ (Yeh, 1984) sau „scintimetria“ (Mazabraud, 1981), devine un mijloc util de monitorizare a tratamentului și de urmărire în timp a bolnavilor după tratament (McKillop, 1981). Scintigrafia nu are însă specificitate și necesită totdeauna confirmare radiografică (există leziuni benigne, sau procese inflamatorii hipercaptante).

Pentru stabilirea stadiului bolii (în special prezența sau absența metastazelor pulmonare) se folosesc toate tehnicile amintite, tomografia axială computerizată fiind cea mai sensibilă. Cu ajutorul ei se poate decela prezența nodulilor metastatici pulmonari cu diametrul maxim de 0,5 cm (Faure, 1985). Metastazele osoase, existente la 2% din bolnavi la prezentare și la 50% din cei cu boala avansată, se pot pune în evidență cel mai bine prin scintigrafie cu ^{99}Tc (McKillop, 1981).

Ultima etapă diagnostică la care este chemată să colaboreze imagistica este cea de monitorizare a tratamentului (evaluarea răspunsului tumoral la chimioterapie). Aceasta se face obișnuit prin radiografii săptămînale ale regiunii tumorale și toracelui. Bilanțul se face la 6—16 săptămîni de la începutul tratamentului, înaintea momentului chirurgical și presupune repetarea tomografiei axiale computerizate, a scintigrafiei, a radiografiilor, eventual puncție biopsie „de ur-

* Dacă nu se poate păstra o distanță de siguranță oncologică, se va apela la rezecție și procedee de reconstrucție vasculară sau se va renunța la operația conservatoare (Delepine, 1985).

** Scintigrafia este cu 13 ordine de mărime mai sensibilă decît radiografia pentru detectarea neoformării de os (Schneidermann ,1984).

mărire“ (Delepine, 1985). Efectul chimioterapiei asupra masei tumorale (apariţia de calcificări în interiorul ei, noile limite ale tumorii, diametrele etc.) apare cel mai bine pe imaginea tomografică. Repararea corticalei şi periostului se pune în evidenţă mai bine pe radiografiile simple. Refacerea osoasă cu scăderea vascularizaţiei de tip tumoral poate fi demonstrată angiografic sau scintigrafic (Den Heeten, 1986).

În sfîrşit, supravegherea la distanţă, dispensarizarea, depind de procedeul chirurgical folosit. Dacă au fost utilizate elemente metalice de reconstrucţie, atît tomografia axială computerizată, cît şi imaginea prin RMN se exclud. Deoarece această etapă de urmărire postterapeutică presupune un complex de măsuri mult mai larg, se va reveni asupra ei în finalul capitolului de tratament.

b) *Biopsia osoasă* este nu numai principala modalitate de diagnostic pozitiv al OS, dar, de la introducerea chimioterapiei preoperatorii (neoadjuvante), a devenit esenţială în evaluarea tratamentului (Ayala, 1983). Evaluarea pe parcurs e efectului chimioterapiei ocupă un loc principal, deoarece continuarea tratamentului este justificabilă doar atîta timp cît tumoarea este oprită din creştere (Den Heeten, 1986). Nu se va reveni asupra noţiunilor de histopatologie amintite anterior, insistîndu-se numai asupra condiţiilor pe care trebuie să le îndeplinească o piesă de biopsie ca să fie utilă, precum şi asupra tehnicilor de prelevare.

— *Piesa de biopsie* trebuie să fie specifică. Pentru aceasta se va alege pe baza examenului clinic şi a iconografiei zona cea mai reprezentativă. Se ştie că OS, ca şi alte tumori, este mai diferenţiat în centru, iar periferia tumorii, unde are loc creşterea mai rapidă, este mai nediferenţiată (Mallawer, 1985). Pe de altă parte, fragmentul prelevat din periferia tumorii poate să nu conţină osteoid tumoral şi din această cauză OS să fie confundat cu histiocitomul fibros malign, tumoarea Ewing, tumoarea cu celule gigante, sau, dacă este mai anaplazic, cu limfomul non-Hodgkin. Prin coroborarea cu datele radiologice şi biochimice, dar mai ales printr-o biopsie specifică, se poate evita eroarea (Rosenberg, 1982). Practic se va biopsia de preferinţă componenta tumorală din ţesuturile moi sau componenta tumorală osteolitică (Ayala, 1983).

— *Traiectul biopsiei.* Fie că este chirurgicală, fie că se face cu ac tăietor, traiectul biopsiei trebuie excizat în momentul tratamentului chirurgical definitiv. De aceea, locul şi traiectul de biopsie trebuie planificate cu grijă, deoarece greşit plasate pot schimba indicaţia de rezecţie în amputaţie sau pot ridica nivelul de amputaţie (Dubousset, 1985).

Pentru biopsia chirurgicală se indică detalii tehnice suplimentare: aplicarea unui garou la rădăcina membrului (atît pentru diminuarea hemoragiei intraoperatorii, cît şi pentru evitarea presupusei migraţii de celule tumorale în cursul manoperelor) (Dubousset, 1985), hemostază cît mai perfectă, evitarea pe cît posibil a drenajului postoperator (în final trebuie excizat şi traiectul drenului).

În general este indicată prelevarea de ţesut osos numai atunci cînd fragmentul recoltat din părţile moi nu pare reprezentativ. În orice caz, trebuie evitată prelevarea de ţesut reacţional corespunzător triunghiului Codman. Se va recolta un fragment osos mai mic şi

Scanned with OKEN Scanner

circular (în pastilă). Recoltarea de fragmente osoase mari, unghiurile în defectul rămas în corticală, predispun la fractură pe locul de biopsie. Ideală este prezența anatomopatologului în sala de operație. El va colabora la prelevare și va indica modul de fixare sau păstrare a piesei (examinarea la microscopul electronic este posibilă numai pe piese nefixate). În toate cazurile se va face și examen bacteriologic pentru a se exclude o posibilă osteomielită (Dubousset, 1985).

Deși majoritatea autorilor preferă biopsia incizională (chirurgicală), există mulți susținători ai biopsiei prin foraj cu ac („drill biopsy"). Ca avantaje ale acestui procedeu se citează: • posibilitatea de a se preleva fragmente multiple din mai multe porțiuni ale tumorii prin același orificiu cutanat; • posibilitatea de a se exciza mai ușor traiectul de biopsie în momentul actului chirurgical radical; • posibilitatea de a fi repetată în cursul tratamentului preoperator (Ayala, 1983).

Ca dezavantaje, menționăm: • acuratețea mai mică decît a biopsiei chirurgicale (diagnosticul se poate stabili în 78—83% din cazuri prin biopsie cu ac, față de 97—100% pentru biopsie incizională) (Den Heeten, 1985); • cantitatea mai mică de material trimisă spre examinare.

Practic, se recomandă biopsierea în primul rînd a componentei tumorale din țesuturile moi, în al doilea rînd a componentei litice tumorale și doar în al treilea rînd a componentei tumorale cea mai puțin densă* (Ayala, 1983).

Rata complicațiilor postbiopsie este mică (3%) și repartizată egal între cele două procedee, cea mai neplăcută fiind fractura patologică. O parte a acestor complicații apar însă la bolnavi în tratament (în cazul așa-numitelor rebiopsii de evaluare) și fracturile apărute se pot datora și chimioterapiei, știut fiind că metotrexatul (de exemplu) slăbește rezistența osoasă (Den Heeten, 1985).

În concluzie: pentru diagnosticul histopatologic al unor tumori eterogene la care este necesară biopsierea mai multor zone și pentru rebiopsia de evaluare se încearcă biopsia prin foraj. Dacă aceasta nu dă rezultate, se procedează la biopsia chirurgicală.

c) *Explorări biochimice.* Acestea au un rol minor în diagnosticul pozitiv al OS, folosindu-se în special pentru aprecierea terenului, funcției diferitelor aparate înainte și în cursul tratamentului. Cea mai utilizată este dozarea fosfatazei alcaline serice. Aceasta are valori crescute la aproape jumătate din bolnavii cu OS, dar crește și în multe alte afecțiuni (boala Paget, hiperparatiroidism etc.) sau perioade fiziologice (la copilul în creștere fosfataza alcalină este în mod normal de 2,5—3 ori mai mare decît la adult, mai ales vara) (Mallawer, 1985; Rosen, 1986).

Dozarea fosfatazei alcaline în OS are un oarecare rol prognostic, majoritatea supraviețuitorilor pe termen lung fiind cei cu nivelul inițial normal. În felul acesta, valorile inițiale mari ale fosfatazei alcaline ar fi un indiciu asupra riscului crescut de apariție a metastazelor

---

* Chiar dacă materialul extras este sînge, se recomandă executarea unui frotiu pentru examen citologic și se include cheagul în parafină, deoarece pe secțiuni vor apărea celule tumorale.

pulmonare (Rişcă, 1984; Mallawer, 1985). Un element prognostic şi mai fidel este concentraţia fosfatazei alcaline în ţesutul tumoral. Nivelul crescut al acesteia este totdeauna corelat cu reapariţia bolii şi deces în primii ani după tratament (Rosen, 1985).

În cursul urmăririi postterapeutice, creşterea fosfatazei alcaline serice indică cel mai adesea reapariţia metastazelor, chiar dacă această creştere este moderată (masa tumorală cu care se reia evoluţia bolii fiind insuficientă pentru a determina o creştere marcată a nivelului fosfatazei alcaline circulante) (Ghilezan, 1983; Rişcă, 1984; Rosen, 1986).

5.

Forme clinice

Datorită caracteristicilor etiologice, clinice, radiologice, histologice şi mai ales a prognosticului diferit au fost individualizate mai multe forme particulare ale OS, fiecare avînd particularităţi terapeutice şi evolutive specifice.

— În funcţie de localizare, aspect radiologic şi prognostic sînt descrise:

• *Forma comună* — OS central al extremităţilor — este cel mai frecvent întîlnită, fiind tipul de referinţă pentru studiile clinico-terapeutice (de aceea este numit adesea „OS clasic al extremităţilor"). În funcţie de gradul de osteogeneză, aspectul este variabil: de la forma pur osteogenă, cu imaginea radiologică de „far în ceaţă", cu celularitate săracă şi pînă la forma pur litică, radiologic asemănătoare chistului osos, cu triunghiul Codman prezent şi celularitate bogată şi variabilă. Prognosticul acestor forme este identic. Numai jumătate din OS comune se încadrează în varietatea osteoblastică, restul avînd mai exprimată componenta cartilaginoasă sau fibrocelulară, caracteristici care le aşază în categoria OS condroblastic, respectiv fibroblastic. De aici posibilitatea ca un „condro- sau fibrosarcom diagnosticat la biopsie să se dovedească a fi OS pe piesa de exereză" (Costa, 1985) (fig. VII. 5, fig. VII. 6).

• *Osteosarcoamele scheletului axial şi pelvisului.* Această categorie, înglobînd aproximativ 20% din totalitatea OS, cuprinde o varietate mare de forme clinice. Caracteristicile comune sînt:

— diagnosticarea lor în faze relativ precoce, tumoarea devenind clinic manifestă la dimensiuni mai mici decît în cazul OS extremităţilor;

— imposibilitatea unui tratament chirurgical radical, marginea de rezecţie fiind foarte apropiată de marginea tumorii*.

* În literatură se citează un singur caz de OS vertebral, vindecat numai prin chimioterapie intraarterială şi sistemică (Ogihara, 1984).

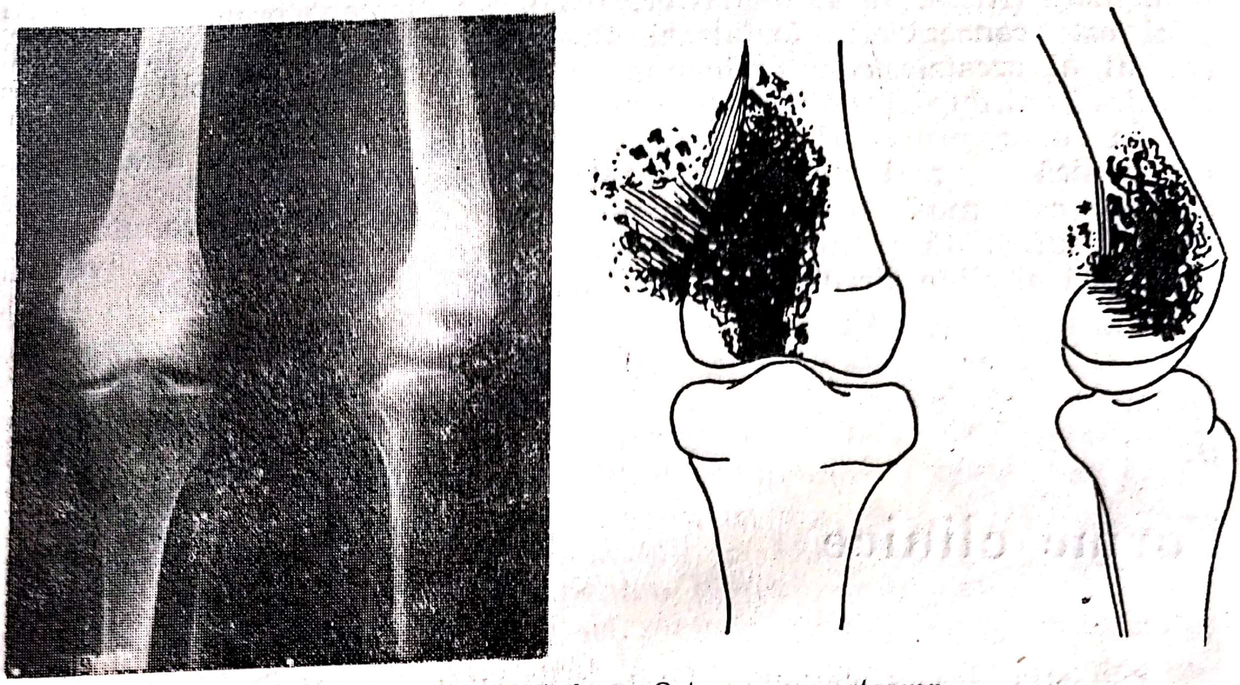


Fig. VII.5.a. şi *VII.5b.* — Osteosarcom osteogen.

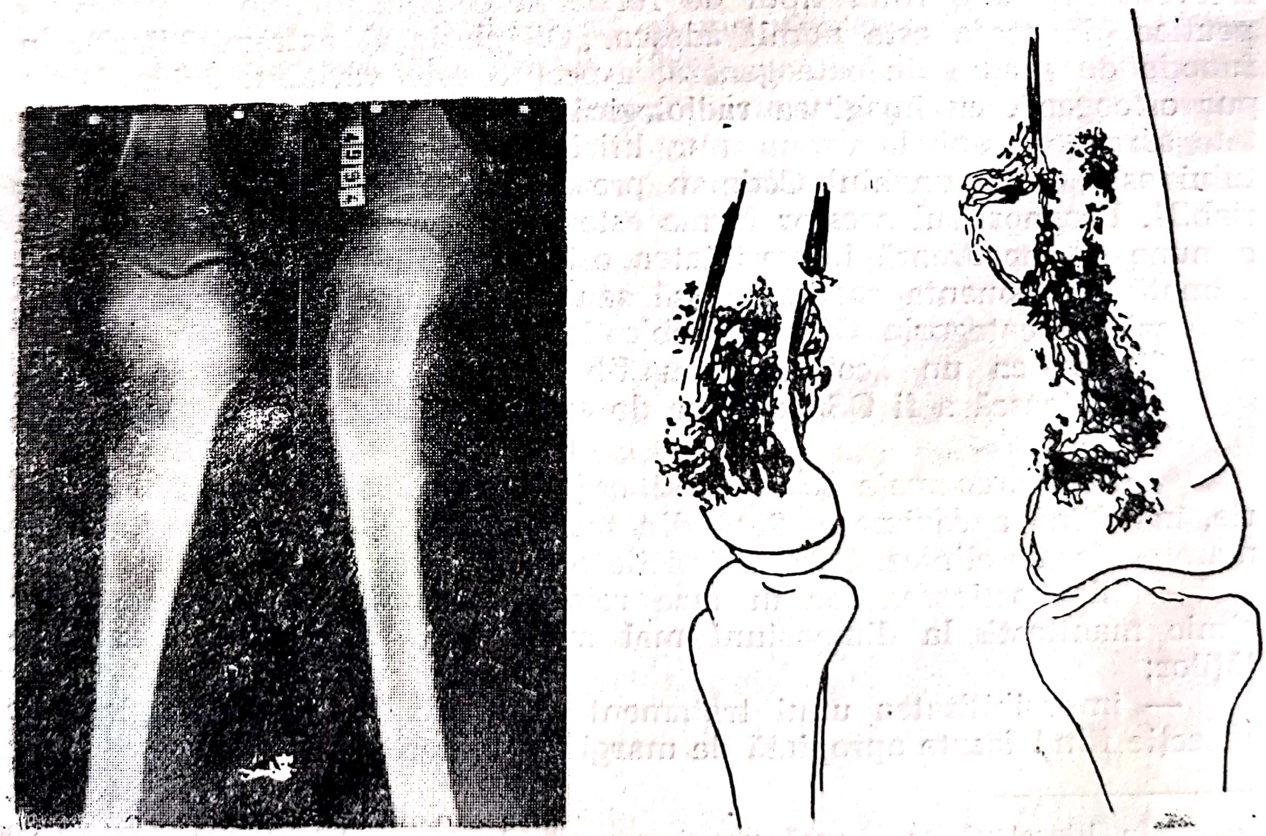


Fig. VII.6a. şi *VII.6b.* — Osteosarcom osteolitic.

Scanned with OKEN Scanner

Osteosarcoamele coloanei vertebrale, deși rare, suscită un interes deosebit datorită dificultăților de diagnostic, în primul rînd cu osteoblastomul.

Clinic, durerea, tumefierea locală și deficitele neurologice sînt constatările cele mai frecvente.

Radiologic, leziunile sînt mai adesea de tip mixt, osteoblastic și osteolitic, cuprind un singur corp vertebral și arcul corespunzător. Prezența calcifierilor în părțile moi paraspinale este o constatare frecventă. Sînt raportate cazuri, care survin pe terenul unor leziuni pagetice, postiradiere (Barwick, 1980) sau al unor leziuni benigne de tipul osteoblastomului (Mcleod, 1980), fără însă a putea fi dovedită o relație osteoblastom-osteosarcom.

Entitatea mai bine individualizată este OS maxilarelor. Caracteristicile acestei forme sînt:

— însumează 6% din totalitatea OS,

— vîrsta medie de apariție în deceniile III—IV,

— rata de metastazare mai mică decît a OS clasic (pînă la 50% față de OS clasic care ajunge să metastazeze pînă la 90%);

— evoluția mai lentă, apariția metastazelor avînd loc la 20—29 luni de la debut;

— prognosticul este ceva mai bun: 28—58% din bolnavi supraviețuiesc la 5 ani (OS mandibular are prognostic mai bun decît cel al maxilarului). Prognosticul acestei forme nu este corelat cu tipul histologic. Probabil că factorul prognostic principal este vîrsta bolnavilor și dimensiunea tumorii (Vener, 1984; Slootweg, 1985).

● Varietatea cea mai agresivă a OS clasic este reprezentată de *OS sclerozant multicentric*. Acesta apare de obicei la bolnavi foarte tineri (pînă la 15 ani), interesează de preferință metafiza oaselor lungi, are tendința să se localizeze simetric, avînd de obicei aspectul radiologic de leziuni sclerozante. Diagnosticul se bazează pe: apariția simultană a tumorilor osoase pe oase indemne anterior și în lipsa metastazelor pulmonare. Prognosticul este grav, în literatură nu se citează vreun caz de supraviețuire pe termen lung (Beluffi, 1983; Beck, 1985).

● Cea mai rară formă este *OS intracortical*. Tumoarea nu depășește corticala nici spre periost, nici spre canalul medular. Are originea în mezenchimul primitiv al canalului haversian din corticala osului; neglijat, evoluează ca și OS clasic; cu tratament corect are prognostic bun. Singura problemă pe care o ridică este cea a diagnosticului diferențial. Aspectul radiologic poate preta la confuzii cu fibromul intracortical osificat, displazia fibroasă, abcesul Brodie, adamantinomul, osteomul osteoid (Vigorito, 1984).

● *OS teleangiectatic* a fost considerat mult timp ca forma cea mai gravă de OS (3—11% din toate OS). De fapt, are prognostic identic cu forma clasică, ba chiar mai bun, fiind mai sensibil la chimioterapie. Diagnosticul se bazează pe:

— aspectul radiologic: distrucție litică a osului, fără sau cu minimă scleroză lezională. De obicei reacția periostală lipsește (din cauza creșterii tumorale foarte rapide), putînd fi confundat cu un chist osos (fig. VII. 7).

Scanned with OKEN Scanner

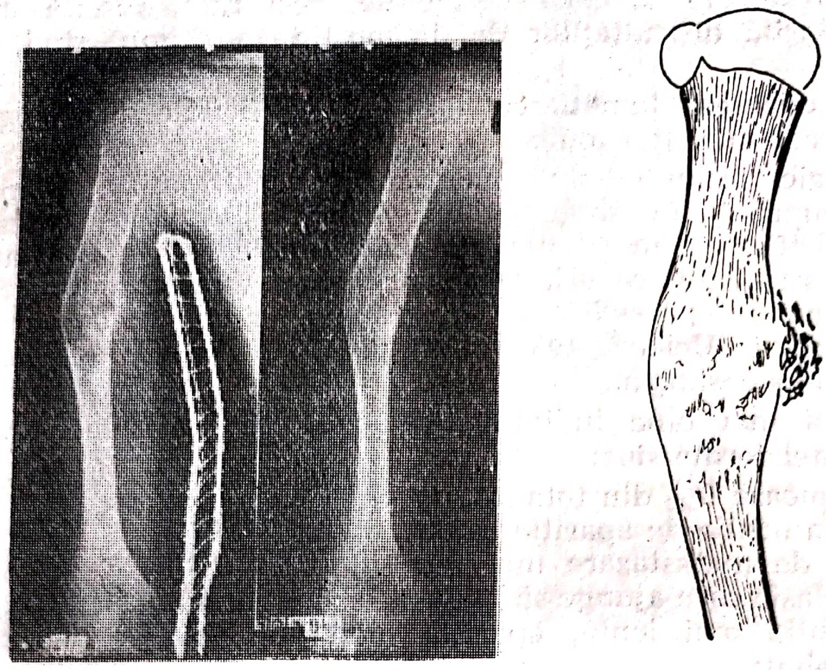


Fig. VII.7a. și *VII.7b.* — Osteosarcom teleangiectatic.

— histopatologic se găsesc spații anevrismale dilatate, tapetate cu celule anaplazice sau septe conținînd celule sarcomatoase. Osteoidul este filigranat (Haskell, 1980).

OS teleangiectatic este forma în care apare cel mai frecvent fractura patologică, iar biopsia poate fi foarte dificilă din cauza hemoragiei abundente. Supraviețuirea prin tratament combinat al acestei forme (considerată pînă nu de mult „totdeauna letală") a ajuns la 86% (Rosen, 1986).

• *OS juxtacortical,* deși produc osteoid, diferă în multe privințe de OS clasic. Reprezintă 1—5% din totalitatea tumorilor osoase maligne primitive și apar cel mai frecvent la bolnavi în deceniul al III-lea. În 9 cazuri din 10 au sediul metafizic, cel mai frecvent interesînd treimea distală a femurului.

— Radiologic, apare imagine de „adiție metafizară", densă, omogenă, cu contur net, fără spiculi. Se poate extinde longitudinal și transversal, dar se păstrează un spațiu caracteristic între tumoare și corticala normală, spațiu ce poate fi vizualizat în anumite incidențe. Obișnuit nu se evidențiază invazie medulară.

— Histopatologic: celulele tumorale fiind rare, trebuie căutate minuțios. Alături de ariile osteoformatoare, există zone fibro- și condroblastice.

Atît radiologic, cît și microscopic trebuie făcută diferențierea de procesele osteoformatoare benigne: exostoze, osteom posttraumatic, calus exuberant postfractură, miozită osificantă (Moraru, 1980; Haskell, 1980; Tomeno, 1982).

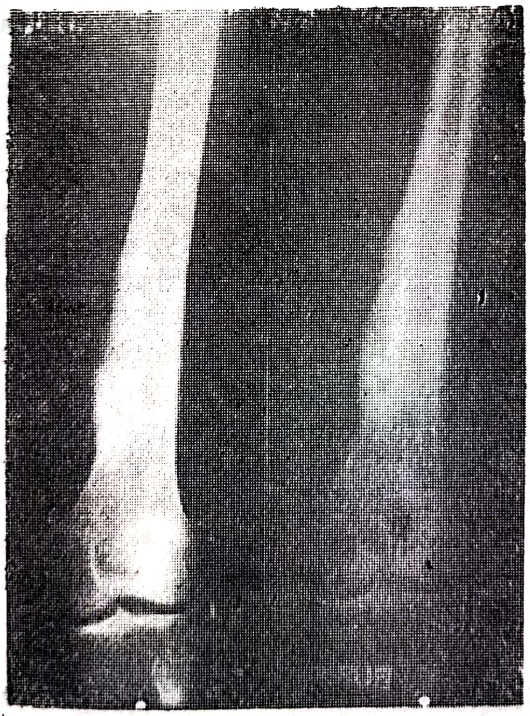
Sînt descrise două forme diferite ale sarcoamelor juxtacorticale: OS parosteal și OS periostal.

Scanned with OKEN Scanner

a) *OS parosteal* apare ceva mai frecvent la femei, are localizare caracteristică pe fața posterioară a treimii distale a femurului, putînd realiza în final un „manșon" aproape complet. Interesarea medulară este tîrzie și inconstantă, prognosticul bun: prin tratament corect chimiochirurgical, 80% din bolnavi supraviețuiesc la 5 ani (Haskell, 1980; Costa, 1985). Factorii prognostici esențiali sînt considerați stadiul chirurgical și corectitudinea tratamentului (Wold, 1984). Deși s-au făcut multiple considerații pe marginea problemei invaziei medulare, mult mai important decît aceasta este gradul de malignitate, deoarece s-a observat la o parte a OS parosteale multirecidivate fenomenul de diferențiere pînă la forme anaplazice foarte agresive (Wold, 1984) (fenomen observat și în cazul OS central bine diferențiat — Beck, 1985).

b) *OS periostal*, entitatea cea mai recent individualizată (Unni și colab., 1976) apare ca o tumoare polilobată, cu baza de implantare osoasă pe o porțiune redusă a circumferinței osului. În 98% din cazuri interesează oasele lungi ale extremităților, caracteristică fiind localizarea tibială proximală.

— Radiologic leziunea survine tipic de suprafața periostală a regiunii metafizare a oaselor lungi, localizarea în metafiza proximală a tibiei fiind cea mai frecventă. Părțile moi au densitate crescută, datorită interesării tumorale, adesea putînd fi identificate calcifieri (fig. VII. 8).



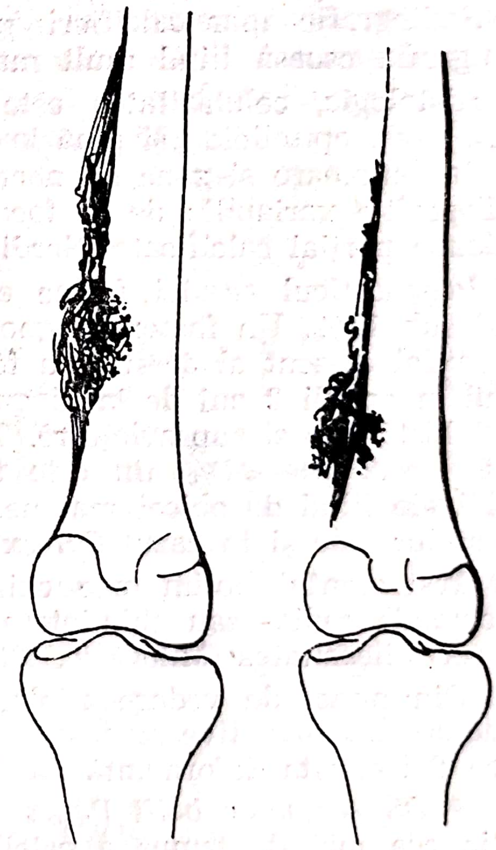


Fig. VII.8a. și *VII.8b.* — Osteosarcom periostal.

Deși în descrierea inițială a lui Unni (1976) interesarea medulară este folosită ca un criteriu pentru excluderea diagnosticului de osteosarcom periostal, în prezent se consideră că aceasta poate surveni în cursul evoluției unui osteosarcom periostal.

— Histologic: celulele tumorale sînt rare, bine diferențiate, se găsesc multiple arii de diferențiere fibroblastică.

Prognosticul acestei forme este mai bun decît al OS parosteal, 60% din cazurile tratate numai chirurgical supraviețuiesc la 5 ani, fără semne de boală (Hall, 1985).

c) O proporție redusă (8%) de OS juxtacorticale — cu aspectul radiologic tipic acestora — histologic are un grad înalt de malignitate. Au fost reunite sub denumirea de *OS de suprafață* (juxtacorticale) cu grad înalt de malignitate și au aceeași indicație terapeutică și același prognostic cu OS clasic (Wold, 1984).

• O categorie aparte de tumori, identificată în 1956 de Fine și Stout, o constituie de *OS extraosoase,* apărute în viscere sau părțile moi, fără să aibă vreo legătură cu scheletul. OS extraosos însumează 4—5% din totalitatea OS și sub 1% din sarcoamele de părți moi. Vîrsta medie de apariție este de 51 de ani, putînd apărea și la vîrsta copilăriei în cazuri foarte rare. Localizarea cea mai frecventă este fesa și coapsa, dar au fost descrise și OS cu sediul în inimă, uter, sîn etc. (Milosevic, 1983). O parte din OS extraosoase sînt secundare iradierii (10%), traumatismelor sau miozitei osificante (13%), dar majoritatea apar *de novo* (Sordillo, 1983).

Radiografic apar calcifieri pătate la peste jumătate din cazuri, scintigrafia osoasă fiind mult mai sensibilă pentru depistarea tumorii.

Histologic, celularitatea este foarte variabilă: de la celulele rotunde mici, epitelioide și pînă la celule fuziforme tipice, condrocite, celule inflamatoare și zone de necroză. Osteoidul apare și el în cantitate și dispoziție variabilă: de la focare microscopice și pînă la travee sau cordoane parțial calcificate (Sordillo, 1983; Schneidermann, 1984).

Prognosticul acestei forme este sumbru, supraviețuirile la 15 ani fiind sub 15%. Un factor prognostic fidel este fosfataza alcalină: nivelul inițial crescut al acesteia a fost urmat totdeauna de decesul bolnavului în primii 2 ani de la diagnostic. Nu au fost găsite corelații între tipul histologic și supraviețuire. Tumoarea are o mare tendință la recidivă locală (90—94% din cele tratate numai chirurgical recidivează), recidivele fiind de obicei mai nediferențiate. Sediul preferențial al metastazelor este și în cazul OS extrascheletic plămînul.

Tratamentul optim este chirurgia foarte largă, agresivă. Deși se recomandă radio- sau chimioterapia adjuvantă, acestea nu și-au dovedit cert eficacitatea (Milosevic, 1981; Sordillo, 1983).

Din punct de vedere etiologic, OS se împart în primitive și secundare. OS primitive au fost descrise anterior. *OS secundare* pot fi induse de: osteita deformantă (boala Paget), iradiere, tumori benigne.

• *OS secundar bolii Paget* (3% din totalitatea OS) este complicația cea mai de temut a osteitei deformante. Boala Paget afectează aproape 3% din populație și aproximativ 1% din bolnavi vor dezvolta un OS. Apare mai frecvent la adulți, reprezentînd peste 50% din OS

apărute la populația peste 50 de ani (Huvos, 1986). Localizarea OS secundar este similară cu cea a bolii Paget: I — oasele iliace, II — humerus etc.

Clinic: durerea bolnavului cu boală Paget devine mai intensă, apare tumoarea palpabilă, eventual fractura patologică. 29% din bolnavi au metastaze la prezentare (în plămîni, ficat, alte oase).

Radiologic: majoritatea leziunilor sînt de tip osteolitic; de obicei lipsește reacția periostală.

Histologic nu există diferențe față de forma comună a OS, majoritatea tumorilor fiind fuzocelulare, cu grad înalt de malignitate.

Prognosticul acestei forme este mai sever decît al OS clasic, numai 8% din bolnavi supraviețuind la 5 ani. Această supraviețuire slabă se explică prin faptul că majoritatea tumorilor au sediul în scheletul axial și pelvis, tumorile au de obicei dimensiuni mari în momentul diagnosticului, chirurgia nu poate păstra o margine de securitate suficientă.

Tratamentul este același ca în cazul OS primitivi, cu toate că nu s-a semnalat vreo îmbunătățire a supraviețuirii o dată cu introducerea chimioterapiei. Singura soluție pentru îmbunătățirea rezultatelor este dispensarizarea atentă a bolnavilor cu boală Paget, cu controlul radiologic și biopsic al tuturor zonelor dureroase (Haskell, 1980, Wick, 1981).

• *OS radioinduse*. Din 1922, cînd Beck a descris primul OS postiradiere, s-au adunat mereu mai multe dovezi asupra acestei complicații a radioterapiei.

Criteriile de încadrare ale unui OS în categoria celor radioinduse au fost enunțate anterior (vezi Istoria naturală). La bolnavii iradiați accidental sau pentru alte afecțiuni, riscul de a dezvolta un OS radioindus a fost calculat la 0,03—1% (Cuisenier, 1986).

Localizarea acestor tumori este variabilă. Fiind de obicei secundare tratamentului unor cancere din sfera ORL, sîn, pelvis, membre, vor avea sediul mai frecvent mandibular, în oasele plate ale centurilor, femur etc.

Radiologic și histologic nu există deosebiri majore față de OS clasic, atît doar că în țesuturile peritumorale se pot constata aspecte caracteristice postiradiere (Freeman, 1980).

• *OS secundare* unor tumori benigne. În foarte rare cazuri apariția OS este determinată de un factor iritativ local, de obicei de o tumoare benignă. Această categorie trebuie diferențiată de cea a OS primitive apărute prin dediferențierea unei tumori benigne cu potențial agresiv (Enneking, 1985).

OS induse de o tumoare benignă (de obicei de un encondrom, adesea calcificat) apar la vîrsta adultă și au toate caracteristicile OS primitive atît în privința prognosticului, cît și ca posibilități de tratament.

Radiologic apar aspecte ale ambelor tumori.

Histologic se evidențiază zone de contact ale celor două tumori și zone în care OS invadează tumora benignă (Smith, 1986).

apărute la populația peste 50 de ani (Huvos, 1986). Localizarea OS secundar este similară cu cea a bolii Paget: I — oasele iliace, II — humerus etc.

Clinic: durerea bolnavului cu boală Paget devine mai intensă, apare tumoarea palpabilă, eventual fractura patologică. 29% din bolnavi au metastaze la prezentare (în plămîni, ficat, alte oase).

Radiologic: majoritatea leziunilor sînt de tip osteolitic; de obicei lipsește reacția periostală.

Histologic nu există diferențe față de forma comună a OS, majoritatea tumorilor fiind fuzocelulare, cu grad înalt de malignitate.

Prognosticul acestei forme este mai sever decît al OS clasic, numai 8% din bolnavi supraviețuind la 5 ani. Această supraviețuire slabă se explică prin faptul că majoritatea tumorilor au sediul în scheletul axial și pelvis, tumorile au de obicei dimensiuni mari în momentul diagnosticului, chirurgia nu poate păstra o margine de securitate suficientă.

Tratamentul este același ca în cazul OS primitivi, cu toate că nu s-a semnalat vreo îmbunătățire a supraviețuirii o dată cu introducerea chimioterapiei. Singura soluție pentru îmbunătățirea rezultatelor este dispensarizarea atentă a bolnavilor cu boală Paget, cu controlul radiologic și biopsic al tuturor zonelor dureroase (Haskell, 1980, Wick, 1981).

• *OS radioinduse*. Din 1922, cînd Beck a descris primul OS postiradiere, s-au adunat mereu mai multe dovezi asupra acestei complicații a radioterapiei.

Criteriile de încadrare ale unui OS în categoria celor radioinduse au fost enunțate anterior (vezi Istoria naturală). La bolnavii iradiați accidental sau pentru alte afecțiuni, riscul de a dezvolta un OS radioindus a fost calculat la 0,03—1% (Cuisenier, 1986).

Localizarea acestor tumori este variabilă. Fiind de obicei secundare tratamentului unor cancere din sfera ORL, sîn, pelvis, membre, vor avea sediul mai frecvent mandibular, în oasele plate ale centurilor, femur etc.

Radiologic și histologic nu există deosebiri majore față de OS clasic, atît doar că în țesuturile peritumorale se pot constata aspecte caracteristice postiradiere (Freeman, 1980).

• *OS secundare* unor tumori benigne. În foarte rare cazuri apariția OS este determinată de un factor iritativ local, de obicei de o tumoare benignă. Această categorie trebuie diferențiată de cea a OS primitive apărute prin dediferențierea unei tumori benigne cu potențial agresiv (Enneking, 1985).

OS induse de o tumoare benignă (de obicei de un encondrom, adesea calcificat) apar la vîrsta adultă și au toate caracteristicile OS primitive atît în privința prognosticului, cît și ca posibilități de tratament.

Radiologic apar aspecte ale ambelor tumori.

Histologic se evidențiază zone de contact ale celor două tumori și zone în care OS invadează tumora benignă (Smith, 1986).

6.

Stadializare

Ultimul pas al diagnosticului este stadializarea. Aceasta se bazează pe un sistem propus de Enneking în 1980 şi adoptat recent de mai multe grupuri internaţionale de studiu al cancerului*.

Scopurile acestui sistem sînt:

— să includă factorii prognostici într-un sistem care să redea progresiv diferitele grade de risc pentru recidivă locală sau boală metastatică;

— să stratifice diferitele stadii, astfel ca acestea să aibă implicaţii specifice asupra tratamentului chirurgical;

— să indice linia directoare pentru tratamentul adjuvant;

— să ofere posibilitatea comparării diferitelor modalităţi terapeutice între diferite instituţii (Gebhardt, 1984; Enneking, 1985).

Sistemul de stadializare chirurgicală (SSS: Surgical Staging System) se bazează pe faptul că sarcoamele mezenchimale au o evoluţie similară, indiferent de tipul histologic. Foloseşte o clasificare „GTM", în care:

G — este gradul histologic de malignitate (sau alte informaţii pentru încadrarea unei tumori în: G_1, grad scăzut de malignitate sau G_2, grad înalt de malignitate). Un procedeu modern de stabilire a gradului de malignitate este determinarea conţinutului nuclear de ADN prin citometrie.

T — este localizarea anatomică: T_1, tumoare intracompartimentală; T_2, tumoare extracompartimentală. Pentru a fi clasificate T_1, atît tumoarea, cît şi pseudocapsula ei trebuie să fie intracompartimentale. Compartimentul este definit ca regiunea sau spaţiul anatomic delimitat de bariere naturale care se opun extensiei tumorale. Categoriile T se definesc pe baza examenului clinic, a radiografiilor şi a celorlalte tehnici imagistice.

Ca exemple de tumori intracompartimentale se menţionează cele strict intraosoase, intraarticulare, strict periostale. Aproape fără excepţie, tumorile care ajung în contact sau invadează pachetul vasculo-nervos sînt extracompatimentale (T_2).

De cele mai multe ori, sarcoamele cu grad scăzut de malignitate sînt intracompartimentale, iar cele cu grad ridicat de malignitate sînt extracompartimentale.

M — este prezenţa (M_1) sau absenţa (M_0) metastazelor, fie că aceste metastaze sînt în osul purtător al tumorii, fie în ganglionii regionali, fie la distanţă.

---

* AJC — American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting;
MTS — Musculoskeletal Tumor Society;
IUAC — International Union Against Cancer.

Stadializarea este următoarea:

Stadiul	I/A	I/B	II/A	II/B	III/A	III/B
Gradul	G_1	G_1	G_2	G_2	G_{1-2}	G_{1-2}
Localizarea	T_1	T_2	T_1	T_2	T_1	T_1
Metastazele	M_0	M_0	M_0	M_0	M_1	M_1

(Mallawer, 1985; Enneking, 1986).

În funcție de stadializarea tumorilor se codifică și procedeele chirurgicale cele mai indicate.

7.

Tratament

Pînă la începutul deceniului șapte diagnosticul de OS al extremităților era sinonim cu cel de amputație. În ciuda mutilării la care erau supuși bolnavii, rata de supraviețuire la 5 ani nu depășea 20% (Goorin, 1985) (Este evident că un tratament local nu putea vindeca o boală caracterizată prin diseminare precoce.) Rezultatele descurajatoare ale acestei terapeutici i-au făcut pe unii cercetători să se întrebe dacă nu ar fi mai potrivit ca tratamentul să se rezume doar la cel paliativ (Delepine, 1985). Faptul că majoritatea bolnavilor decedau într-un interval scurt (pînă la 2 ani) prin metastaze pulmonare, arată că în momentul prezentării boala era deja diseminată, cel mai adesea sub formă de micrometastaze pulmonare nedecelabile.

În ultimii 15 ani, prognosticul bolnavilor cu OS s-a îmbunătățit spectaculos datorită mai multor factori, din care pe primul loc se situează revoluția în domeniul chimioterapiei, iar pe al doilea perfecționarea mijloacelor de investigație.

Vom expune pentru început principiile tratamentului chirurgical; ulterior, schemele de tratament cele mai acceptate actualmente în secvența: chimioterapie neoadjuvantă — chirurgie — chimioterapie adjuvantă; modalități terapeutice noi, de avangardă, încă neverificate și neacceptate unanim; indicațiile actuale ale radioterapiei; tratamentul bolii recidivate și/sau metastazate.

Scanned with OKEN Scanner

7.1. Principiile tratamentului chirurgical

Schematic, procedeele chirurgicale pentru tumorile osoase (benigne și maligne) se împart în 4 categorii:

a. *Procedeul intratumoral:* planul de disecție trece prin pseudocapsula tumorii. În patul tumoral rămîn resturi macroscopice și întreg cîmpul operator este potențial contaminat. Pentru exemplificare: chiuretajul este un procedeu intratumoral.

b. *Procedeul marginal:* planul de disecție trece prin pseudocapsulă sau zona reactivă ce înconjură tumoarea. Leziunea este îndepărtată ca o singură piesă operatorie (enucleare). Dacă se aplică pentru sarcoame, procedeul lasă pe loc boala microscopică.

c. *Procedeul larg* (intracompartimental). Piesa de exereză include tumoarea în totalitate, zona reactivă și un înveliș de țesut sănătos. Nu este îndepărtat în totalitate organul în care își are originea tumoarea. Denumirea uzuală este „rezecție în bloc“. La bolnavii cu tumori cu grad înalt de malignitate, acest procedeu poate lăsa pe loc metastazele locale („skip metastasis“).

d. *Procedeul radical* (extracompartimental): se îndepărtează în totalitate tumoarea, împreună cu organul în care își are originea. Planul de disecție este indiferent față de limitele fasciale sau osoase. (De exemplu: amputația*, dezarticulația.) (Mallawer, 1985; Enneking, 1986).

În funcție de stadiul clinic se face și indicația tipului de tratament chirurgical (tabelul VII.I.).

TABELUL VII.I

Stadiul	Gradul	Localizarea	Metastaze	Procedeul chirurgical
I/A	G_1	T_1	M_0	Larg — de obicei excizie simplă
I/B	G_1	T_2	M_0	Larg (se alege între amputație și rezecție)
II/A	G_2	T_1	M_0	Radical (de obicei rezecție sau excizie largă plus tratament adjuvant)
II/B	G_2	T_2	M_0	Radical (se alege între dezarticulație și rezecție largă sau amputație plus tratament adjuvant)
III/A	G_{1-2}	T_1	M_1	Toracotomie** plus procedeu radical sau tratament paliativ
III/B	G_{1-2}	T_2	M_1	Toracotomie plus procedeu radical sau tratament paliativ

(Enneking, 1986).

Procedeul chirurgical clasic pentru OS era amputația. O dată însă cu dezvoltarea tehnicilor chirurgiei ortopedice și a materialelor de endoproteze s-a dezvoltat chirurgia nemutilantă, de salvare a membru-

* Amputația nu este totdeauna un procedeu radical. Aceasta depinde de relația dintre planul de disecție și tumoare sau metastaze.

** Toracotomia presupune excizia chirurgicală a metastazelor pulmonare.

lui. În prezent asistăm la controverse aprinse între partizanii amputației de principiu, care are în continuare mulți adepți și cei ai chirurgiei conservatoare.

Amputația executată la un nivel potrivit asigură controlul local în peste 90% din cazuri (Mallawer, 1985). Tradițional, nivelul de amputație se situa deasupra articulației proximale la care ia parte osul tumoral („sărind o articulație" sau, altfel spus, „în osul sănătos proximal"). În prezent, atitudinea este mult mai puțin rigidă, nivelul de amputație trecînd la 7—10 cm de extremitatea tumorii (sau de metastazele regionale identificate preoperator). Pentru determinarea exactă a nivelului amputației se folosesc datele scintigrafiei*, tomografiei axiale computerizate, radiografiei etc. Deoarece extensia maximă a tumorii are loc în canalul medular, unii autori consideră necesară biopsia extemporanee a măduvei hematogene din bontul proximal. Dacă aceasta este pozitivă pentru OS, se practică reamputația la un nivel mai proximal, schimbînd tot instrumentarul. În acest caz, protezarea și reintegrarea socială a bolnavului vor fi mai dificile. Unii autori recomandă următorul procedeu: se administrează bolnavului tetraciclină cu 48 de ore înainte de intervenție. Examinînd piesa de exereză în lumină ultravioletă, zonele sarcomatoase apar ca focare fluorescente (Costa, 1985).

Indicațiile amputației devin în prezent din ce în mai restrînse. Mallawer (1985) afirmă că indicațiile actuale ale amputației constituie de fapt contraindicațiile chirurgiei conservatoare. Acestea sînt:

- Invadarea masivă a pachetului (axului) vasculo-nervos al membrului.
- Fractura patologică (hematomul format este poartă de diseminare a celulelor tumorale).
- Locul de biopsie greșit plasat nu permite reconstrucția (de aceea se insistă ca biopsia să fie executată de operatorul care va finaliza tratamentul chirurgical) (Dubousset, 1986).
- Infecția prezentă sau riscul foarte mare de infecție (leziuni exulcerate) compromite cu siguranță endoproteza sau grefa.
- Vîrsta osoasă prea mică: pentru membrul inferior diferența de lungime la terminarea creșterii nu trebuie să fie mai mare de 8 cm, pentru ca membrul salvat să fie funcțional.
- Invazia foarte extinsă în părțile moi.
- Problemele sociale ale bolnavului sau imposibilitatea dispensarizării.

La aceste criterii, acceptate aproape unanim, se mai adaugă:

- Opțiunea bolnavului (există unii bolnavi care solicită amputația, pentru siguranță mai mare sau pentru reintegrare socială mai rapidă).
- Dacă se estimează preoperator că funcția membrului operat cu endoproteză va fi inferioară unei amputații cu proteză externă, se preferă aceasta din urmă (Nilsone, 1984).

---

* Practic: în cursul scintigrafiei osoase se marchează pe tegument un reper cu o picătură din radionuclidul folosit. În funcție de imaginea acestui reper pe scintigrafie se măsoară distanța de siguranță și se notează pe tegument nivelul minim de secțiune a osului (Rosenberg, 1982).

Ca elemente de tehnică chirurgicală, operația decurge în timpi clasici, de preferință sub garou, cu toate precauțiunile posibile de a nu se sfărîma tumoarea și de a nu însămînța cu celule tumorale bontul proximal. Dacă există vreo indicație asupra prezenței neoplaziei pe tranșa de amputație (biopsie extemporanee medulară pozitivă, fluorescența cu tetraciclină etc.), se procedează la reamputație la un nivel mai proximal, schimbînd tot instrumentarul.

Chirurgia conservatoare a devenit în ultimii ani tratamentul chirurgical preferat al OS membrelor. Aceasta se datorește pe de o parte dezvoltării tehnicilor chirurgicale (chirurgia vasculară, chirurgia plastică — în special cea a lambourilor vascularizate pediculate, chirurgia ortopedică), iar pe de altă parte perfecționării materialelor și tehnicilor de endoprotezare, înființării unor bănci de oase etc. Prin contrast cu tehnicile ablative (amputația în primul rînd), chirurgia de salvare a membrului este mult mai dificilă și poate fi făcută numai de chirurgi cu experiență în chirurgia oncologică, în centre specializate pentru aceasta (Metejyowsky, 1986)*.

Procentul de OS ale extremităților la care se indică chirurgia de salvare a membrului variază cu autori, în limite foarte largi: de la 33% (Nilsone, 1984) și pînă la 96% (Delepine, 1985). Mallawer (1985) afirmă că toți bolnavii se consideră candidați la tratament chirurgical conservator atît timp cît chirurgul avizat, în colaborare cu oncologul, nu-l contraindică. Contraindicațiile tratamentului de salvare a membrului au fost amintite (ca indicații ale amputației), dar există multe atitudini extreme. Pentru Delepine și Goutallier (1985), nici dimensiunea mare a tumorii, nici fractura patologică, nici invadarea neurovasculară nu constituie contraindicații ale chirurgiei conservatoare în contextul unui tratament complex chimio-radio-chirurgical.

În alegerea tipului de intervenție: rezecție sau amputație, mai intervin și alți factori. Aceștia sînt:

— riscul de recidivă locală (pentru unii, aproximativ egal în cazul celor două tehnici: 5—8%, pentru alții mult mai mare în cazul rezecției: 15—20%**.

— impactul psihologic (copiii acceptă mai ușor amputația și suportă mai greu imobilizarea îndelungată);

— morbiditatea intervenției preconizate (mult redusă în cazul amputației);

— durata reabilitării (pînă la 12 luni pentru rezecțiile cu plastie osoasă).

Schematic, chirurgia de salvare a membrului presupune trei faze:

a. *Rezecția tumorală* este timpul esențial, deoarece numai respectînd strict principiile chirurgiei oncologice se poate spera un rezultat bun.

---

* Ca un argument la ideea extremei complexități a ortopediei oncologice și a necesității ultraspecializării echipei care o practică, amintim că la Spitalul Karolinska din Stockholm funcționează din 1985 o secție de ortopedie oncologică, destinată exclusiv tratamentului tumorilor osoase.

** Recidiva locală este o complicație gravă a tratamentului, deoarece reduce la jumătate șansa de supraviețuire (Brown, 1986).

b. *Reconstrucția scheletului* depinde de dimensiunea deficitului rămas și în funcție de acesta se alege procedeul reconstructiv.

c. *Transferul de mușchi și țesuturi moi* are rolul de a acoperi zona de reconstrucție scheletică și de a reda o funcționalitate cît mai bună (Nilsone, 1984; Mallawer, 1985).

Practic, operația decurge pe principiul să „nu se vadă tumoarea" (Dubousset, 1985). Planul chirurgical de disecție trece în părțile moi la 3 cm proximal, 2 cm distal, 1 cm lateral de tumoare. Cicatricea de biopsie și traiectul acesteia se excizează la 1,5 cm de jur-împrejur. Osul se secționează distal la 2—3 cm de tumoare, iar proximal la minimum 5 cm de extensia maximă medulară (Delepine, 1985).

Procedeele utilizate cel mai frecvent în chirurgia conservatoare a OS sînt:

- *Rezecția și transplantul de os autolog.* Procedeul constă în prelevarea unui segment osos din creasta iliacă sau peroneu și folosirea lui pentru crearea unei artrodeze sau pentru înlocuirea fragmentului osos tumoral extirpat. Se mai folosește în cazul artroplastiilor: rotula pentru reconstituirea platoului tibial sau peroneul proximal pentru înlocuirea radiusului distal.

- *Rezecția și transplantul de os omolog* (metoda sovietică Volkov): folosește fragmente osoase prelevate de la cadavru la maximum 6 ore de la deces, înghețate 48 de ore la —70°C și stocate ulterior la —20°C. Se dezgheață în momentul folosirii. Sterilizarea grefoanelor se obține prin radiații beta și se păstrează în bănci de organe. Procedeul se utilizează în special la înlocuirea unui condil femural. Sprijinul pe membrul operat nu este permis înainte de 12 luni. Omogrefa este foarte avantajoasă pentru bolnavii în creștere, la care acționează ca un implant biologic activ (Nilsone, 1984).

- *Rezecția și endoprotezarea* este cel mai utilizat procedeu în prezent, deși nu este lipsit de complicații (mecanice, septice). Protezele pot fi comandate pe măsură, sînt cimentate sau nu*. Rezultatele funcționale sînt în general bune și foarte bune, bolnavii cu endoproteze ale membrului inferior putînd umbla cu sau fără baston. Cei cu endoproteză humerală au mișcarea din umăr limitată (abducție maximă 30—50°), dar au imensul avantaj de a rămîne cu antebrațul și mîna perfect funcționale (Nilsone, 1984). Dezavantajul endoprotezelor metalice este în primul rînd faptul că nu dau posibilitatea reinserțiilor tendinoase (Delepine, 1985).

- *Endoprotezarea combinată cu grefoane osoase* (auto- sau omogrefe) încearcă să îmbine avantajele celor două metode, utilizînd endoproteze de tantal, cu masă mică și rezistență mare. Procedeul este indicat în primul rînd la bolnavii la care se speră o supraviețuire lungă. Dezavantajul principal este și în cazul acestui procedeu imobilizarea îndelungată.

- *Rezecția fără înlocuire,* utilizată frecvent pentru tumorile oaselor centurilor se folosește și în cazul OS membrelor. Cel mai utilizat

---

* Pentru bolnavii în creștere sînt în studiu endoprotezele cu cremalieră, care se prelungesc, pentru ca diferența de lungime dintre membre să fie cît mai mică la terminarea creșterii.

este procedeul Tikoff-Linberg, conform căruia, după rezecția humerusului proximal, a treimii distale a claviculei și a zonei corespunzătoare a omoplatului, se ancorează bontul humeral restant de grilajul costal. Efectul cosmetic și funcțional al montajului este derizoriu, dar mîna și antebrațul rămîn funcționale. O operație similară a fost preconizată de Nilsone la Karolinska (Stockholm) pentru tumorile osului coxal, la cazurile cărora clasic li s-ar fi practicat hemipelvectomia cu amputația membrului (deficit imposibil de protezat). După ablația coxalului, inclusiv a cavității acetabulare, capul femural se abandonează în mușchii fesieri. După 6—10 luni bolnavii pot să umble (cu un deficit de lungime al membrului inferior de 5 cm). Radiografic se constată dezvoltarea unei „platoșe osoase" în fesă, unde se sprijină capul femural.

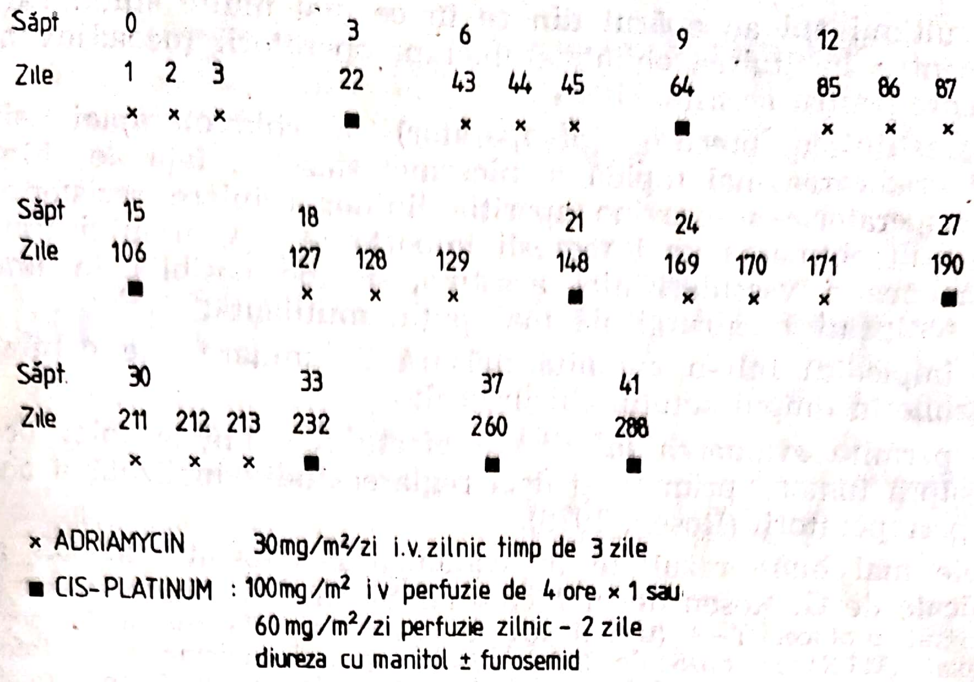
• Procedeul care a suscitat cele mai vii discuții, este *plastia rotație*. Aceasta se indică în cazul bolnavilor foarte tineri și constă în rezecția completă a femurului distal și a genunchiului, cu păstrarea pachetului vasculo-nervos. Gamba se rotează cu 180° în jurul axului său și tibia se fixează la bontul femural rămas. În felul acesta, călcîiul face oficiul de genunchi și bontul astfel obținut se poate proteza mai ușor. Dezavantajul procedeului este în primul rînd șocul psihologic suportat de bolnav (Rosenberg, 1982; Schrafford-Koops, 1984).

7.2.
Chimioterapia

OS a fost considerat mult timp chimiorezistent. Multiple studii făcute în ultimii 15 ani i-au dovedit însă chimiosensibilitatea; totuși, chimioterapia în cazul OS rămîne încă o promisiune pe care numai viitorul o va adeveri.

În ultimul deceniu prognosticul bolnavilor cu OS s-a îmbunătățit în mod considerabil, datorită întroducerii agenților citostatici în tratament, urmărind prin aceasta atît controlul tumorii primare, cît și eradicarea micrometastazelor (Goorin, 1986). De fapt, evaluarea eficacității reale a chimioterapiei pune mai multe probleme: inițiată în primii ani ai deceniului 7, s-a dezvoltat în paralel cu perfecționarea tehnicilor imagistice și a celor chirurgicale, astfel că ameliorarea globală a ratei de supraviețuire a OS la care asistăm în prezent este pusă fie pe seama chimioterapiei, fie pe seama optimizării tratamentului chirurgical pe baza unei imagistici mai fiabile, fie pe seama schimbării spontane a biologiei bolii (Taylor, 1985). Numărul de cazuri noi înregistrate anual fiind mic, este greu de făcut un studiu randomizat, cu rezultate statistic semnificative.

Prin numeroase încercări au fost identificate cîteva droguri, care administrate în doze mari au efect benefic în combaterea tumorii primare sau a metastazelor. Eterogenicitatea celulelor tumorale ale OS și rezistența variabilă la medicamentele citostatice au impus combinarea diverselor droguri, determinînd răspunsuri mai importante și de durată față de agenții singulari, rata răspunsurilor ridicîndu-se la 50—60% la 2 ani (Goorin, 1985; DeVita, 1982).



Schema de administrare adjuvanta de ADRIAMYCIN si CIS-PLATIN. (Ettinger, 1986)

Fig. VII.9.

Primele rezultate încurajatoare au fost obținute prin chimioterapia adjuvantă, diferitele combinații de droguri fiind administrate postoperator. Studii devenite clasice au demonstrat că agenții citostatici cu efect favorabil în tratamentul tumorii primare sînt capabili și de eradicarea micrometastazelor, punînd astfel bazele chimioterapiei adjuvante.

Astfel, combinația adriamicină (ADR) și cisplatinum (DDP), administrată postoperator conform schemei propusă de Ettinger în 1981 și modificată în 1986, este una din schemele cele mai eficace în tratamentul OS (fig. VII.9). Chimioterapia începe la 3 săptămîni după intervenția chirurgicală (amputație sau rezecție), ADR se administrează în doză de 30 mg/m^2/zi timp de 3 zile, alternîndu-se la 3 săptămîni cu DDP, 100 mg/m^2/zi într-o singură doză sau 60 mg/m^2/zi două zile consecutiv. Tratamentul este aplicat cu toate precauțiunile necesare: diureză i.v. (manitol 25—30 g/m^2 $\pm$ furosemid 20—30 mg/m^2). ADR se administrează pînă la doza totală de 540 mg/m^2; DDP se continuă la intervale de 4 săptămîni pînă la terminarea tratamentului, care durează aproximativ un an (Ettinger, 1986). Cu acest tratament, Ettinger și colab. comunică rezultate foarte bune: 64% supraviețuire la 72 de luni fără semne de boală, respectiv 77% supraviețuire globală (diferența este dată de bolnavii la care au apărut metastaze pulmonare sau recidivă locală și au fost tratați, iar momentan sînt aparent vindecați). Această schemă este recomandată și ca tratament de linia a doua la bolnavii care nu răspund la protocolul lui Rosen (Ettinger, 1986; Delepine, 1986).

Scanned with OKEN Scanner

În ultimii ani au apărut din ce în ce mai multe studii care militează pentru instituirea chimioterapiei preoperatorii (neoadjuvante). Ca argumente pentru aceasta, citām:

— instituirea precoce (preoperator) a chimioterapiei sistemice asigură eradicarea mai rapidă a micrometastazelor, față de chimioterapia postoperatorie și previne apariția liniilor celulare rezistente;

— prin obținerea unei regresii importante a volumului tumoral și de asemenea a vascularizației acestuia, devine posibilă în unele cazuri o terapeutică chirurgicală mai puțin mutilantă;

— împiedică într-o anumită măsură diseminarea de celule tumorale viabile în timpul actului chirurgical;

— permite evaluarea *in vivo* a efectului chimioterapiei preoperatorii asupra tumorii primare și deci reglarea individualizată a chimioterapiei postoperatorii (Rosen, 1979).

Cele mai bune rezultate în tratamentul citostatic al OS au fost comunicate de G. Rosen de la Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

Primul protocol T—4 (trialul nr. 4) inițiat în 1975 consta în perfuzii de metotrexat (MTX) în doză de 200 mg/kilocorp, adriamicină și ciclofosfamidă. Rezultatele comunicate în 1979 au arătat o supraviețuire la 5 ani de 45% (Rosen, 1979).

Prin următorul trial, T—7, au fost aduse modificări importante:

— creșterea dozelor și duratei tratamentului;

— înlocuirea ciclofosfamidei cu combinația BCD (bleomicină BLE, ciclofosfamidă CTX, actinomicină ActD);

— cel mai important progres conceptual a constat în inițierea chimioterapiei preoperator (chimioterapie neoadjuvantă) și continuarea ei postoperator (Fig. VII.10). Tratamentul începe (ziua 1) cu combinația BCD (BLE = 12 mg./m^2, CTX = 600 mg./m^2 și ActD = 450 µg/m^2) Aceiași doză de BCD se administrează și în ziua a 2-a. La 2 săptămîni de la administrarea de BCD bolnavii primesc metotrexat în doză mare (high-dose methotrexat HDMTX) cu factor citrovorum (CF) și vincristin (VCR), în total 4 doze, la interval de cîte o săptămînă. La o săptămînă de la ultima administrare de HDMTX și VCR, se dă adriamicină (ADR) = 45 mg/m^2/zi 2 zile consecutiv. Peste 2 săptămîni bolnavii primesc 2 doze de HDMTX și VCR la interval de o săptămînă. După o perioadă de 1—2 săptămîni urmează intervenția chirurgicală, urmată de combinația BCD, întreg ciclul de chimioterapie reluîndu-se de 3 ori, conform schemei (în total 5 cure de BCD, 4 de ADR și 18 doze de HDMTX).

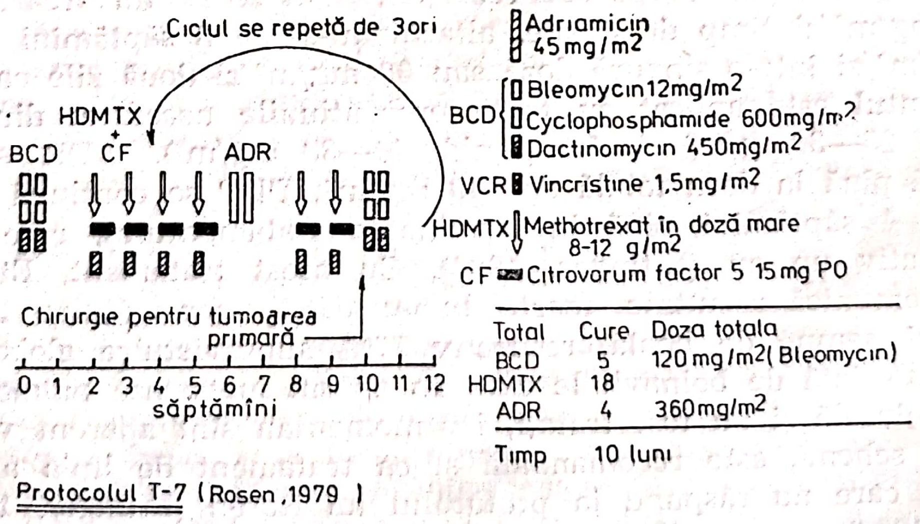
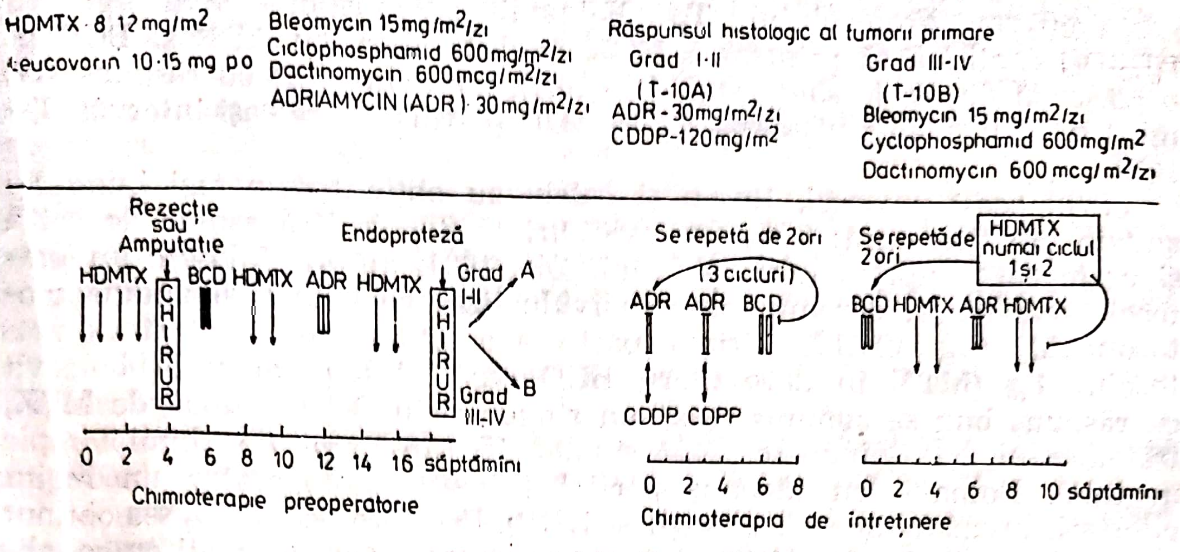


Fig. VII.10.

Scanned with OKEN Scanner



Protocolul T-10 (Rosen, 1982)

Fig. VII.11.

Marele avantaj al protocolului T—7 a constat în faptul că a permis evaluarea eficacității chimioterapiei pe piesa operatorie. Au fost astfel stabilite 4 grade histologice ale răspunsului tumoral (Rosen, 1979) (vezi Capitolul „Anatomie patologică"): gradul I și II se consideră lipsa de răspuns la tratament sau răspuns parțial, iar gradul III și IV răspuns favorabil. Rezultatele protocolului T—7, publicate de autorii lui, confirmă în întregime valoarea sa conceptuală: la cazurile la care s-au obținut necroză tumorală completă sau cvasicompletă (gradele III și IV), supraviețuirea fără semne de boală a fost de 90%, pentru restul, gradele I și II, 25% (Kalifa, 1985).

În 1982 Rosen publică o perfecționare a protocolului terapeutic T_7, raportînd rezultate superioare în urma noului protocol, T_{10} (fig. VII.11). Chimioterapia preoperatorie* se începe imediat după biopsia indispensabilă diagnosticului (practicată pe cît posibil în perspectiva unui viitor tratament chirurgical conservator). Pentru bolnavii la care se decide ca act chirurgical amputația sau rezecția simplă, tratamentul preoperator durează 4 săptămîni. La cei la care se optează pentru tratament chirurgical reconstructiv, chimioterapia neoadjuvantă durează pînă la 16 săptămîni. Aceste intervale nu sînt fixe, depinzînd mult de reacția generală și locală a bolnavului la tratament. Durerea dispare cel mai adesea după prima perfuzie. Modificarea dimensiunii tumorii poate fi înșelătoare: reducerea dimensiunilor nu reflectă uneori decît diminuarea edemului, creșterea tumorii poate fi uneori expresia hematomului intratumoral apărut în urma necrozei tumorale (Delepine, 1986). De mare ajutor sînt radiografia, tomografia computerizată, dar mai ales scintigrafia, care oferă date asupra noilor dimensiuni ale tumorii, ca și asupra metabolismului acesteia. Pentru siguranță se recomandă insistent puncții-bioptice repetate (prin foraj cu ace tip Travenol), care traduc obiectiv gradul de răspuns al tumorii.

În cazul în care se constată evoluția tumorii sub tratament, fie că se încearcă un tratament citostatic mai agresiv, fie că se trece imediat la tratamentul chirurgical radical (amputația membrului), terapia postoperatorie se adaptează răspunsului histologic.

---

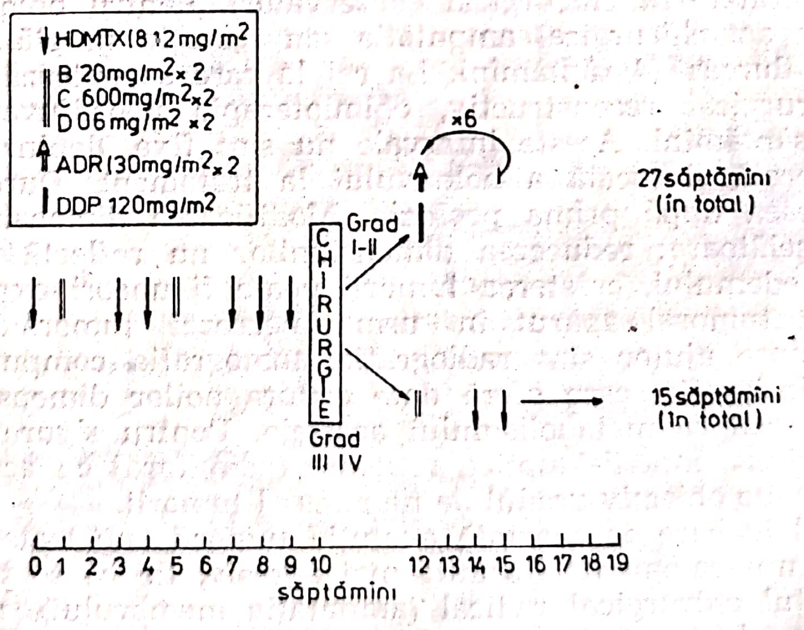
* Constînd din HDMTX cu CF, ADR și BCD.

Scanned with OKEN Scanner

Conform protocolului T_{10}, bolnavii cu răspuns bun (gradele III—IV) continuă să primească MTX în doze mari, cu ADR și BCD pe o perioadă de 30 de săptămîni, (T—10A), iar bolnavilor cu răspuns slab (gr. I și II) li se administrează DDP, ADR și BCD în aceleași interval (T—10B).

Prin acest protocol, Rosen și colab. au obținut cele mai bune rezultate din literatură: 93% supraviețuiri la 3 ani, fără semne de boală și peste 80% supraviețuiri la 5 ani. Din 1981, autorii folosesc un protocol asemănător, dar mult mai individualizat pe bolnav și anume protocolul T_{12} (fig. VII.12). Prima parte a acestuia este identică cu protocolul T_{10} (MTX în doze mari, BCD etc.). Postoperator: la bolnavii cu răspuns bun se administrează un singur ciclu BCD și două de MTX, tratamentul terminîndu-se după numai 15 săptămîni de chimioterapie în total. Bolnavii cu răspuns parțial primesc postoperator un regim citostatic asemănător cu T_{10} (ADR + DDP). Prin protocolul T_{12} s-a obținut o rată de supraviețuire la 2 ani de 84%, rezultat superpozabil cu cel obținut prin protocolul T_{10}, dar cu avantajul unui tratament mai scurt la o parte din bolnavi, cu reducerea efectelor secundare date de ADR și DDP, precum și cu reducerea costului tratamentului (Rosen, 1986).

Toxicitatea datorată chimioterapiei OS este acceptabilă: folosirea curentă a leucovorinei (factor citrovorum) la toți bolnavii cărora li se administrează MTX în doze mari (la 20 de ore de la perfuzia cu MTX, în funcție de nivelul sangvin al drogului), compensează depresiunea medulară; asigurarea diurezei cu manitol și eventual furosemid previne leziunile tubulare renale imputate DDP, iar prin nedepășirea dozei totale permise de ADR (450 mg/m²) se preîntîmpină fenomenele cardiace. Sînt descrise totuși ulcerații ale mucoasei tubului digestiv (stomatită severă) date de MTX, grețuri, vărsături și leziuni renale tranzitorii la bolnavii tratați cu DDP, leucopenie și neutropenie datorate ADR (Kalifa, 1985).



Protocolul T-12 (Rosen 1985)

Fig. VII.12.

Scanned with OKEN Scanner

La granița dintre tratamentul local și sistemic se află chimioterapia intraarterială. Această modalitate terapeutică, cunoscută mai demult, întrunește calități care îi aduc din ce în ce mai mulți susținători. În 1983 într-un studiu randomizat, Jaffé a comparat tratamentul intraarterial cu DDP cu cel pe cale sistemică cu doze mari de MTX. Rezultatele preliminare indică superioritatea terapiei intraarteriale, cel puțin pentru controlul tumorii primare (Beck, 1985). Concluziile lucrării sale prezentată la al 14-lea Congres Internațional de Oncologie de Budapesta (1986) relevă următoarele în ceea ce privește controlul tumorii primare:

— MTX administrat sistemic (i.v.) este echivalent cu MTX local (intraarterial);

— administrarea DDP intraarterial (rată de răspunsuri 65%) este superioară față de MTX intraarterial (30% rată de răspunsuri);

— administrarea DDP intraarterial a facilitat procedeele de salvare a membrului și a lărgit gama de bolnavi la care se poate aplica;

— administrarea DDP intraarterial a facilitat osificarea în fractura patologică, eliminînd necesitatea amputației imediate (Jaffé, 1986).

Concluzii similare apar din ce în ce mai des în literatură, reflectînd pe de o parte căutările pentru un tratament optim al OS, pe de altă parte nuanțarea indicațiilor. Astfel, terapia intraarterială este indicată din ce în ce mai frecvent pentru tumorile inabordabile chirurgical, menționîndu-se și succese de lungă durată (Ogihara, 1984).

Din cauza riscului crescut de recidivă locală, în chirurgia conservatoare a OS extremităților se dezvoltă modalități terapeutice noi.

Una din speranțele terapeutice pentru asigurarea controlului local este hipertermia. Cu sau fără citostatice, hipertermia a fost aplicată

Metode de evaluare preoperatorie a răspunsului OS în timpul chimioterapiei (Den Heeten, 1986)

Clinic	Histologic	Radiologic
— Circumferința membrului — Durerea — Fosfataza alcalină	„Grading" (Rosen) I. Efect redus sau nul II. Unele arii cu tumoare histologic viabilă, dar și zone cu osteoid tumoral acelular și/sau material fibrotic. III. Predominanța de arii cu modificări atribuite chimioterapiei numai cu arii izolate de tumoare histologic viabilă IV. Fără evidența histologică de tumoare viabilă	*Răspuns angiografic* — Calibru redus și/sau număr redus de vase — Scăderea neovascularizației tumorale *Răspuns la radiografia convențională ;* ● Volum tumoral mult scăzut ● Osificarea crescută a țesuturilor moi invadate și a osteoidului intratumoral ● Marginea periostală și în țesuturi moi osificată, densă, bine delimitată, dînd aspect mai benign ● Distrucția crescută evidentă, limitată la partea intraosoasă a tumorii

Scanned with OKEN Scanner

Răspuns la tomografia computerizată:

Grad de răspuns	Criterii
1. Tumoarea în evoluție	Creșterea distrucției, creșterea tumorii în părțile moi, creșterea extensiei anomaliei medulare.
2. Nici o schimbare	Nici o schimbare semnificativă
3. Răspuns moderat	Ușoară scădere a tumorii în părțile moi, ușoară creștere a calcificării
4. Răspuns excelent	Scăderea accentuată a tumorii în părțile moi, creșterea accentuată a calcificării periferice și/sau centrale. Scăderea extinderii anomaliilor medulare

și în OS cu rezultate încurajatoare (Gentil, 1986). Astfel, pe un lot de bolnavi tratați cu perfuzie hipertermică (40°C) a membrului bolnav cu DDP și MTX pe cale sistemică, la marea majoritate s-a constatat necroză tumorală de gr. IV (Vaghini, 1986.). Prin hipertermie și amputație, rata de supraviețuire la 5 ani și 10 ani este de 50% (Cavaliere). Asocierea citostaticului la hipertermie și amputație ridică spectaculos proporția de supraviețuire: 71,4% la 5 ani și 65% la 10 ani.

În cursul tratamentului citostatic, evaluarea eficacității tratamentului este de importanță majoră, deoarece continuarea chimioterapiei este justificată numai în caz de răspuns tumoral favorabil conform schemei anterioare.

7.3. Tratamentul bolii metastatice

Prezența metastazelor pulmonare nu constituie o contraindicație pentru tratamentul curativ al OS. Există două moduri de abordare a tratamentului: primul este tratamentul chirurgical al tumorii primare (rezecție sau amputație) și al metastazelor pulmonare (toracotomie și multiple rezecții *„în ic“*) urmat de chimioterapie sistemică; a doua orientare este chimioterapie sistemică neoadjuvantă, urmată de ablația chirurgicală a tuturor leziunilor neoplazice (tumoare primară, metastaze pulmonare) și continuarea chimioterapiei. În general, amputația membrului trebuie evitată dacă coexistă metastaze pulmonare nerezecabile. Uneori însă ea este impusă ca gest paliativ din cauza durerilor, infecției sau hemoragiei (Mallawer, 1985). Potrivit lui Rosen, în cazul bolii metastazate se aplică protocolul T_{10}, momentul chirurgical incluzînd atît exereza tumorii primare, cît și, în al doilea timp, exereza economică a metastazelor pulmonare.

Chirurgia metastazelor pulmonare.

Studii clinice și autopsice au relevat faptul că mulți bolnavi cu osteosarcom sucombă cu metastaze numai pulmonare, multe din acestea fiind rezecabile (Flye, 1984). Există și o încercare de explicare a acestui fapt, conform căreia metastazarea în plămîni, ficat și alte organe de „generalizare" este în mod necesar primul pas spre „cascada metastatică". De asemenea, există studii experimentale care demonstrează că rezecția metastazelor pulmonare crește șansele de control al micrometastazelor (Mountain, 1984).

Au fost definite trei criterii de operabilitate a metastazelor pulmonare:

a) bolnavul trebuie să fie capabil să suporte operația preconizată (suprafața respiratorie restantă după rezecție să fie suficientă);

b) tumoarea primară să fie sub control (fără evidența bolii reziduale sau a recidivei);

c) toate determinările metastatice să fie pulmonare și rezecabile prin intervenția preconizată (Flye, 1984; Mountain, 1984; Regnard, 1985).

În cazul OS, metastazele pulmonare au tendința să se localizeze periferic. Ele pot fi puse în evidență prin tehnicile moderne cu mult înainte de a fi simptomatice. Apariția unor noi metastaze după toracotomie nu înseamnă decît repetarea toracotomiei. De aici rezultă pe de o parte necesitatea repetării explorărilor pulmonare pentru evidențierea cît mai precoce a metastazelor în acest organ, iar pe de altă parte, necesitatea rezecțiilor economice, unii bolnavi beneficiind de 4—5 toracotomii (Kaufman, 1986). Practic, majoritatea autorilor optează pentru sternotomie mediană, explorarea ambilor plămîni, rezecția cuneiformă a tuturor nodulilor suspecți, cu o zonă minimă de țesut sănătos împrejur.

Rezultatele tratamentului metastazelor pulmonare sînt încurajatoare: supraviețuirea la 5 ani este de aproximativ 40% (calculat din momentul toracotomiei).

Factorul prognostic esențial este rezecția completă a tuturor metastazelor. Pe lîngă aceasta, s-a dovedit că un interval liber mai lung este asociat cu prognostic mai bun (pentru bolnavii cu interval liber de peste un an, supraviețuirea la 5 ani după tratamentul bolii metastatice a fost de 70%) (Kaufman, 1986).

Au fost identificați factorii care agravează prognosticul:

— caracterul simptomatic al metastazelor pulmonare;

— sediul central al acestora;

— invazia ganglionară (intratoracică);

— absența răspunsului la chimioterapie preoperatorie;

— timpul de dublare a metastazei cu cît mai scurt, cu atît mai grav (Beron, 1985; Regnard, 1985).

În concluzie, atitudinea indicată în metastazele pulmonare este îndepărtarea chirurgicală a acestora și continuarea chimioterapiei (Regnard, 1985).

7.4. Radioterapia

Radioterapia tumorii primare.

Încă înaintea epocii citostaticelor au existat numeroase încercări de utilizare a iradierii în tratamentul OS. Experiența acumulată în cursul anilor nu justifică în general aplicarea radioterapiei nici pentru controlul tumorii primare, nici ca terapie adjuvantă (D'Angio, 1985).

Radioterapia se folosește totuși în localizările inaccesibile chirurgiei sau unde chirurgia nu se poate practica cu o margine de siguranță suficientă (maxilar, mandibulă, sinusuri). Chambers și Mahoney indică iradierea cu doze mari (atît iradierea externă, cît și interstițială) (curieterapie și iradierea de contact), urmată imediat de intervenție chirurgicală limitată (rezecție). Dozele ridicate par să fie eficace în eradicarea extensiilor neoplazice microscopice. Prin această asociere terapeutică, autorii au obținut pe 33 de bolnavi o supraviețuire la 3 ani de 88% (Mallawer, 1985).

Se notează încercări de asociere a radioterapiei la chimioterapie și chirurgie, chiar și în OS ale extremităților. Astfel, Delepine și col. prezintă într-un serial de articole un lot de peste 50 de bolnavi cu OS ale membrelor la care s-a folosit ca terapie adjuvantă fie numai radioterapia (55 Gy), fie chimioterapia (ADR și DDP) și radioterapia (35 Gy). Pentru tumorile care ar necesita amputație, autorii propun secvența: 20 Gy local preoperator, operația — pe cît posibil conservatoare —, 20 Gy postoperator. Durata de urmărire este însă prea scurtă pentru a se putea trage concluzii definitive (Delepine, 1985, 1986). Oricum, rata de rezecabilitate a fost de 97%, cu numai 2 recidive locale la un interval de urmărire mediu de 24 de luni.

În afară de iradierea cu scop curativ (?) sau adjuvant, aceasta se folosește și ca tratament paliativ pentru calmarea durerilor la bolnavii inoperabili. Doza minimă este de 50 Gy (D'Angio).

În prezent este în studiu și iradierea OS cu neutroni rapizi. Se pare că aceasta asigură un bun control local, chiar și fără intervenție chirurgicală (Griffin, 1986), rezultate încă neconfirmate de alți autori.

Radioterapia pulmonară.

Iradierea este indicată de numeroși autori ca tratament adjuvant pentru profilaxia metastazelor pulmonare (Ghilezan, 1983). Se administrează 20 Gy în 10 fracțiuni, dar metoda nu este unanim acceptată. EORTC (Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratamentului Cancerului) a inițiat în 1970 un studiu multicentric randomizat (studiu 02) pentru evaluarea iradierii pulmonare profilactice cu 20 Gy. Numărul mic de bolnavi intrat în studiu nu a permis obținerea unor rezultate statistic semnificative, dar supraviețuirea globală a lotului iradiat a fost mai bună (42%) decît cea a grupului de control (28%).

7.5.
Urmărirea postterapeutică a bolnavului cu OS

Bolnavul tratat și aparent vindecat de OS are un risc crescut de a face o recidivă sau metastaze în primii 2—3 ani după tratament. Deoarece în multe cazuri acestea sînt tratabile și vindecabile, este imperios necesară urmărirea atentă a acestor bolnavi.

În primul an după tratament se recomandă repetarea radiografiilor toracice la intervale de 2 luni, iar a scintigrafiei osoase (întreg scheletul) la intervale de 4 luni. În următorii doi ani radiografiile toracice se repetă la 3 luni, iar scintigrafia osoasă la 6 luni. După împlinirea a 3 ani de la terminarea tratamentului este suficientă radiografia toracică la 6 luni și scintigrafia osoasă anuală (Rosen, 1986), deoarece cu cît metastazele apar mai tîrziu, cu atît au un ritm de creștere mai lent (Rosen, 1985).

Scintigrafia osoasă a bontului de amputație sau a zonei de rezecție trebuie interpretată cu grijă: creșterea captării în primele 6 luni după tratament poate să indice doar procesul normal de osificare. La mai mult de 6 luni de la tratament creșterea captării indică de obicei recidiva (McKillop, 1981).

La fiecare examinare postterapeutică se repetă dozarea fosfatazei alcaline serice. Dacă aceasta este constant crescută, poate indica reluarea evoluției bolii. La copiii în puseu de creștere fosfataza alcalină este crescută în mod fiziologic, mai ales vara (Rosen, 1985).

Orice suspiciune radiologică, clinică sau scintigrafică asupra unei recidive sau metastaze se verifică prin biopsie și, dacă aceasta se confirmă, se procedează conform celor arătate la capitolul tratament.

7.6.
Comentarii finale asupra tratamentului

Este încă imposibil de decis care este tratamentul optim al OS. Sînt în curs multiple trialuri randomizate care încearcă să decidă valoarea și indicația diferitelor tratamente. Astfel:

— studiul 03 al EORTC compară un lot de bolnavi cu chimioterapie (cu un regim asemănător protocolului T_7) cu un al doilea lot de bolnavi cu iradiere pulmonară profilactică (20 Gy) și cu un al treilea lot, care beneficiază de ambele (chimioterapie și radioterapie). Deși a fost început în 1979, din cauza numărului mic de bolnavi luat în studiu încă nu există rezultate disponibile.

— La studiul 04 participă, pe lîngă EORTC și SIOP*, MRC** și GETO***. Acesta își propune să studieze posibilitatea tratamentului conservator și valoarea chimioterapiei postoperatorii axată pe asocierea adriamicinei cu cis-platinum.

---

* SIOP — Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique;
** MRC — Medical Research Council;
*** GETO — Group d'Etude des Tumeurs Osseuses.

Scanned with OKEN Scanner

— Protocolul COSS 80 (germano-austriac) studiază valoarea relativă a dozelor mari de metotrexat, a combinației BCD (bleomicină ciclofosfamidă, actinomicină D) sau cis-platinum. În plus, încearcă să evalueze interferonul, ca tratament imunologic adjuvant. Actualmente s-a inițiat și studiul COSS 82 — axat pe protocolul T_{10} cu scopul de a studia înlocuirea MTX cu DDP la pacienții neresponsivi la MTX.

8.

Factori de prognostic

O dată cu apariția multiplelor posibilități terapeutice, a devenit din ce în ce mai importantă identificarea factorilor prognostici. În funcție de aceștia se optează pentru o schemă de tratament mai agresivă sau mai „blîndă". Majoritatea factorilor de prognostic au fost amintiți în cursul expunerii. Îi vom rezuma pe cei mai importanți pentru OS clasic. Pentru boala localizată, se menționează ca factori de prognostic nefavorabili:

— sexul masculin, vîrsta sub 10 ani, tumoare în oasele proximale, simptomatologie mai veche de 6 luni, tumoare de dimensiuni mari, procedeu chirurgical necorespunzător și lipsa de răspuns (de necroză tumorală) la chimioterapia neoadjuvantă (Campanacci, 1981; Delepine, 1986).

Pentru Enneking, cei mai importanți factori prognostici sînt stadiul chirurgical și corectitudinea procedeului chirurgical (Wold, 1984). Elementul histologic cel mai important este cantitatea de spiculi și lamele osoase ale reacției periostale. Cu cît aceasta este mai mare, cu atît malignitatea tumorală este mai mică și supraviețuirea mai bună (Cohen, 1978 — cit. Ghilezan, 1983).

A fost definit și un „scor prognostic" bazat pe numărul următoarelor caracteristici nefavorabile prezente la același bolnav: vîrsta sub 10 ani, sexul masculin, diametru tumoral peste 15 cm, tip histologic condrosau osteoblastic, simptomatologie de 2 luni sau mai puțin și interesarea femurală sau humerală.

Bolnavii cu 5—6 din aceste caracteristici prezente au avut o supraviețuire foarte slabă față de cei cu numai 1—3 caracteristici prezente (20% față de 60% pentru Taylor, 1985; 15% față de 87% pentru Ettinger, 1986).

Pentru boala metastazată (pulmonar) cel mai important factor prognostic este posibilitatea extirpării complete a metastazelor pulmonare (Beron, 1985). Un factor de prognostic bun pare să fie apariția metastazelor pulmonare la mai mult de un an de la diagnosticul tumorii inițiale (Kaufman, 1986; Goorin, 1984).

Numărul metastazelor pulmonare extirpate: cei cu o singură metastază au un prognostic mai bun (64% supraviețuire la 4 ani) față

de cei cu mai mult de o metastază (22% supraviețuire la 4 ani) (Goorin, 1984), cu cît mai multe, cu atît mai rău (Putnam, 1983).

Majoritatea bolnavilor supraviețuitori pe termen lung după extirparea metastazelor pulmonare au fost tratați și chimioterapic la un moment dat în cursul evoluției bolii. Cei cu răspuns bun la chimioterapie au o supraviețuire mai bună decît cei care nu răspund la chimioterapie (Beron, 1985).

Ca elemente fără valoare prognostică cităm: vîrsta, sexul, localizarea tumorii primare, timpul de dedublare, bilateralitatea metastazelor (Putnam, 1984).

Elemente cu valoare prognostică certă se consideră: numărul metastazelor pe tomografia preoperatorie, numărul nodulilor extirpați (de obicei mai mare), intervalul liber, rezecabilitatea.

*

* *

Persistă încă multiple controverse, cea mai acută fiind cea în jurul întrebării „care este beneficiul real al chimioterapiei?". Deși un trial randomizat, organizat de POG (Pediatric Oncology Group), care compara supraviețuirea fără semne de boală la un lot operat și cu chimioterapie adjuvantă, cu unul fără chimioterapie, a fost întrerupt din cauza diferenței evidente în favoarea chimioterapiei (56% față de 18%), există păreri (Taylor și colab. de la Mayo Clinic) care contestă valoarea chimioterapiei. Alte controverse se referă la: a) valoarea chimioterapiei neoadjuvante față de cea adjuvantă; b) valoarea chimioterapiei regionale (intraarteriale) pentru controlul local și general al bolii; c) care este indicația chirurgiei conservatoare, a radioterapiei, a imunoterapiei etc. Tuturor acestor probleme urmează să li se afle răspunsurile în viitor, prin studii clinice riguroase, randomizate, multicentrice. În condițiile actuale nu se pot trage concluzii ferme. În orice caz, putem afirma că nu există o terapeutică unică, fiecare din tratamentele clasice (amputația, rezecția, chimioterapia, radioterapia) avînd indicațiile lor în funcție de particulariățiile clinice și biologice ale bolnavului.

Indiferent de tratamentul chirurgical pe care l-ar adopta chirurgul (amputația creează o invaliditate remediabilă prin proteze bune, tratamentele de reconstrucție osoasă necesită spitalizare lungă, cu rezultat nu totdeauna sigur), terapia citostatică (neoadjuvantă sau adjuvantă) este o realitate de necontestat, singura care poate asigura actualmente supraviețuiri de lungă durată sau chiar vindecări într-o boală recunoscută pentru gravitatea ei.

Rămîne de stabilit, alegerea combinației terapeutice optime, care trebuie individualizată de la caz la caz.

Bibliografie

AYALA A. G., ZORNOSA J. — Primary bone tumours: percutaneous needle biopsy. Radiology, 1983, 145, nr. 3, 675—679.

BARWICK K. W., HUVOS A. G., SMITH J. — Primary osteogenic sarcoma of the vertebral column. Cancer, 1980, 46, 595—606.

ETTINGER L. J., DOUGLAS H. O. — Adjuvant adriamycin and cisdiamino-dichloroplatinum (Cis-platinum) in primary osteosarcoma, Cancer, 1981, 47, 248—254.
ETTINGER L. J., DOUGLAS H. O. — Adjuvant adriamycin and cis-platin in newly diagnosed, nonmetastatic osteosarcoma of the extremity. Journal of Clinical Oncology, 1986, 4, 3, 353—362.
FAVRE C, NEVENSCHWANDER S., VANEL D. — Osteosarcoma of limbs in children. The place of imaging techniques, Chir. Pediatr., 1985, 26, 4. 216—225.
FLYE M., WOLTERING G., ROSENBERG S. A. — Aggressive pulmonary resection for metastatic osteogenic and soft-tissue sarcomas. The Ann. of Thorac. Surg., 1984, 37, 2, 123—127.
FREEMAN CAROLYN R., GLEDHILL R. și colab. — Osteogenic sarcoma foolowing treatment with megavoltage radiation and chemotherapy for bone tumours in children. Med. Ped. Oncol., 1980, 1, 80, 375—382.
GEBHARDT M. C. — Bone tumours in children — differential characteristics and treatment. Postgrad Med., 1984, 76, 4, 87—95.
GENITIL F. și colab. — Preoperative I. A chemotherapy and conservative surgery in dealing with bone sarcoma of the extremities. Lucrare prezentată la al 14-lea Congres de Oncologie Budapesta — August 1986.
GHILEZAN N. — Tumorile osoase și de părți moi. Cobaltoterapia, Edit. Medicală, București, 1983, 431—443.
GIULIANO A. E., FEIGS S., EILBER F. R. — Changing metastatic patterns of osteosarcoma. Cancer, 1984, 54, 10, 2 160—2 164.
GOLDIE J. M., BAND P., RAGAZ J. — Summary of preoperative (neoadjuvant) chemotherapy. Recent results in Cancer Research, vol. 1986, vol. 1, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
GOORIN A., ABELSON H. ș.a. — Osteosarcoma. Fifteen years latter, New England Journal of Medicine, 1985, 313, 1 637—1 643.
GOORIN A. M., DELOREY M. J. și colab. — Prognostic significance of complete surgical resection of pulmonary metastases in patients with osteogenic sarcoma: analysis of 32 patients, J. of Clin. Oncol., 1984, 2, 2, 425—431.
GRIFFIN T. W. — Particle radiotherapy. Hospital Practice, 1985, sept. 91—106.
HALL R. B., ROBINSON L. H. — Periostal osteosarcoma, Cancer, 1985, ian. 1. nr. 1, 55, 165—171.
HARVEI S., SOLHEIM O. — The prognosis in osteosarcoma. Norvegian National Data, Cancer, 1981, 48, 8, 1 719—1 723.
HASKEL CH. M. — Neoplasms of the musculoskeletal system. Osteosarcoma. Cancer treatment, 1980, W. B. Saunders Comp., 655—662.
HUVOS A. G. — Osteogenic sarcoma of bone and soft tissues in older persons. A. clinicopathologic analysis of 117 patients older than 60 years. Cancer, 1986, 57, 7, 1 442—1 449.
HUVOS A. G., BUTLER A., SARA S., BRETSKY — Osteogenic sarcoma in pregnant women — prognosis, therapeutic implications and literature review. Cancer, 1985, 56, 9, nov. 1, 2 326—2 331.
JAFFE N. — The therapeutic efficacity and toxicity of intraarterial CDDP-II as compared to MTX in the treatment of osteosarcoma with particular reference to the primary tumour. Lucrare prezentată la al 14-lea Congres de Oncologie, Budapesta, august, 1986.
JAFFE N., KNAPP J., CHAUNG V. P. și colab. — Osteosarcoma: Intraarterial treatment of the primary tumour with Cis-diamino-dicloroplatinum II. Angiographic, Pathologic and Pharmacologic Studies. Cancer, 1983, 51, 3, 402—407.
JAFFE N., ROBERTSON R. ș.a. — Control of primary osteosarcoma with chemotherapy, Cancer, 1985, 56, 461—466.
JAVLERRY C., BATAINI J.-P., BRUNIN F., POUILLART P., MAZAPRAUD A. — Ostéosarcomes. La Rev. du Prat., 1982, 32, 55—56, 3 497—3 514.
KALIFA C., BRUNAT-MENTIGNY M., DEMAILLE M.C., GENTET J. G. și colab. — Expérience du protocole T_{10} dans cinq Institutions françaises. Chir. Pédiatr., 1985, 26, 4, 252—255.
KALIFA C., RUBLE H., LEMERLE Y. — La chimiothérapie des ostéosarcomes. Chir. Pédiat., 1985, 26, 4, 233—237.

VIII.

RADIONECROZELE (Etiopatogenie şi tratament)

I. CHIRICUŢĂ

1. **Condiţii pentru reuşita metodei epiploonoplastiei — 805**
2. **Tehnici operatorii de mobilizare şi alungire a epiploonului — 807**
   2.1. Tehnicile de alungire a epiploonului prin „despicare" — 809
   2.2. Tehnica de mobilizare şi alungire a epiploonului în bloc cu arcul vascular al arterelor gastro-epiploice (Chiricuţă, 1963) — 810
   2.3. Tehnicile de alungire forţată a epiploonului — 813
   2.4. Tehnica de transmutare totală a marelui epiploon la distanţă, circulaţia fiind asigurată prin microanastomoza vasculară între artera şi vena gastro-epiploică dreaptă cu orice venă şi arteră din corp — 815

3. **Rezultatele epiploonoplastiei şi grefării cutanate a epiploonului în tratamentul radionecrozelor cutanate sau altor localizări — 816**

Radionecrozele sînt complicaţiile cele mai grave ale tratamentului radioterapic al bolii canceroase. De multe ori pun probleme foarte grele de tratament, uneori insurmontabile. Admitem această denumire unanimă, cu toate că facem unele rezerve asupra ei.

Trebuie să precizăm o chestiune de nomenclatură: autorii francezi numesc leziunea discutată „radiodermite chirurgicale"; autorii americani, germani şi sovietici utilizează termenul de „radionecroze". Noi preferăm termenul de „radiodistrofie", pentru a denumi boala de fond a ţesuturilor iradiate în exces, radionecroză reprezentînd numai zona teritoriului radiodistrofic unde are loc moartea ţesuturilor atinse de distrofia provocată de iradiere (fig. VIII.1). Delimitarea dintre aceste zone nu este netă (lineară), leziuni de grade diferite interpătrunzîndu-se în teritoriul afectat. Leziunile nu se limitează numai la tegument,

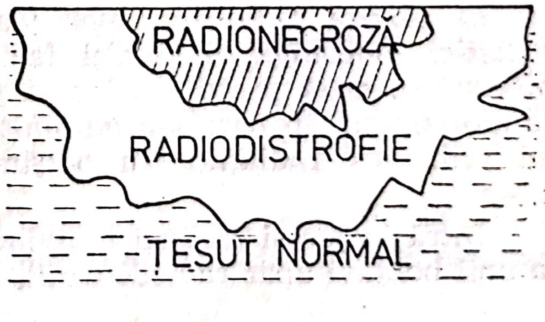


Fig. VIII.1 — Relaţia dintre leziunile radionecrotice, radiodistrofice şi ţesuturile normale.

ci afectează și țesuturile subtegumentare (mușchii, scheletul și chiar organele profunde ca: plămînul, intestinele, vezica urinară, rectul etc.). Fasciculul de radiații ionizante folosit în roentgenterapia clasică (200 kV), aplicat în doze crescute lezează considerabil mai mult tegumentul decît țesuturile profunde. Cu cît energia radiațiilor crește, cu atît tegumentul este mai ferit de leziuni, efectul distructiv al radiațiilor manifestîndu-se mai puternic în profunzime (fig. VIII.2).

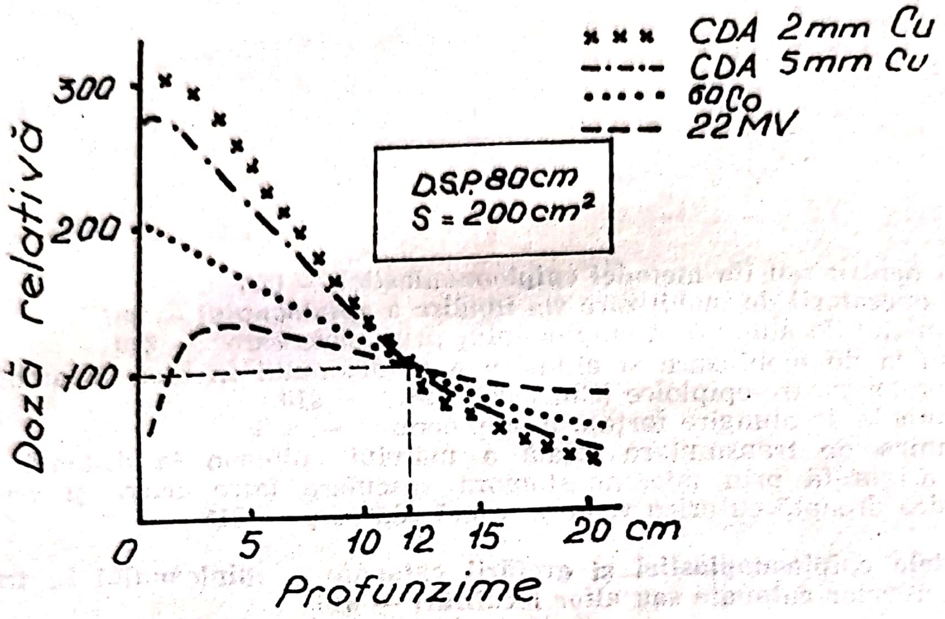


Fig. VIII.2 — Dozele de iradiere cu kilovoltaj scăzut și megavoltaj — **Doza la piele este de 300 razi în cazul efectuării radioterapiei cu 200 kV (CDA mm Cupru) și mai mică de 100 razi în radioterapia cu megavoltaj betatron (22 MeV) (Chassagne, 1970).**

• Radioterapia cu energii înalte folosește radiații gama produse de bombe de cobalt sau electroni accelerați de betatroane și acceleratori lineari. Acestea au o mare putere de penetrabilitate în profunzimea țesuturilor, deoarece doza maximală nu se mai aplică pe piele, ci în profunzimea țesuturilor. Cu toate acestea, pe lîngă radionecroze tisulare profunde, ele pot provoca și grave radionecroze tegumentare.

Curieterapia, care folosește surse de radium, iridium 192 sau aur 198, poate provoca și ea radionecroze, leziunile fiind foarte intense în special în imediata vecinătate a sursei radioactive.

În geneza radionecrozelor joacă un rol nu numai natura energiei radiației ionizante, ci și alți factori ca: doza totală de radiații administrată (o doză peste 6 000 r în radioterapia cu 200 kV este foarte riscantă); timpul în care s-a administrat această doză; dimensiunea cîmpului prin care radiațiile au pătruns în organism; volumul tumorii iradiate.

Intră în joc și factorii individuali, deoarece la doze egale de radiații, la unii bolnavi apar radiodistrofii, iar la alții nu.

Scanned with OKEN Scanner

Intensitatea leziunilor histopatologice care se constituie în țesuturile iradiate în exces, au fost studiate amănunțit de J. Civatte și M. Charbi (1970).

Epidermul este deosebit de radiosensibil. Stratul de celule bazale care asigură regenerarea epidermului este puternic atins. De aici și atrofia treptată a epidermei.

În radiodistrofiile cronice dermul este sistematic lezat, fiind afectate toate componentele acestuia: țesut conjunctiv, nervi și vase.

Fibrele conjunctive și elastice, ca și elementele celulare conjunctive manifestă semne de senescență și degenerare (hialinoză, fragmentări, atrofii).

Nervii au zone de scleroză, îngroșări axonice, și demielinizări. Corpusculii Pacini de exemplu sînt puternic modificați, fapt care ar explica și durerile provocate de radionecroze. Cel mai grav lezată este rețeaua vasculară.

Procesul de endarterită obliterantă este întîlnit în tot teritoriul atins de radiodistrofie. Pe alocuri, datorită proceselor de fibro-hialinoză exuberantă a țesutului conjunctiv, vasele dispar pe sufrafețe întinse. Zonele acestea slab vascularizate se hrănesc prin imbibiție plasmatică.

Asistăm la o veritabilă panvascularită.

Datorită deficitului circulator, al anulării potențialului de regenerare a celulelor epiteliale și conjunctive — elemente, care în mod normal mențin troficitatea pielii — țesuturile radiodistrofice nu mai pot regenera și cicatriza spontan zonele de radionecroză care apar la suprafața lor.

Toate aceste modificări afectează țesuturile pe o suprafață mult mai amplă decît cea a leziunilor macroscopice vizibile clinic.

Tratamentul medical (unguente cu vitamina A, oleum jecoris, prednison) rezolvă numai radiodermitele superficiale, cele profunde neputînd fi vindecate prin tratamente dermatologice.

Tratamentul chirurgical începe obligatoriu cu exereza leziunii, care se execută larg, ca și cum s-ar extirpa o tumoare malignă; exereza trebuie să fie întinsă în suprafață și în adîncime, pentru a se extirpa în întregime nu numai zona de radionecroză, ci și cea de radiodistrofie.

După exereză, unii chirurgi așteaptă ca plaga să granuleze și în al II-lea timp fac operația plastică. Acest fapt prelungește mult timpul de spitalizare. Alți chirurgi continuă refacerea în același timp operator.

Metodele clasice de tratament al radionecrozelor

R. Mouly și H. Bureau (1970) dau următoarea sistematizare:

• Sutură simplă; — grefarea plăgii cu autogrefe dermoepidermice libere sau cu piele totală; — utilizarea de lambouri cutanate prin alunecare, rotație sau migrație.

• *Sutura simplă* este realizabilă numai în radionecrozele mici, situate pe tegument cu țesut lax, care poate fi decolat.

• *Grefele de piele* nu sînt posibile decît dacă fundul plăgii nu mai are zone de țesuturi radiodistrofice și este foarte bine vascularizat. Cicatrizarea este inestetică.

R. Mouly și H. Bureau afirmau cu privire la grefele de piele: „condițiile circulatorii foarte particulare ale țesuturilor iradiate pot

compromite succesul acestora: vase căscate, puţin contractile, facilitează apariţia hematoamelor, care decolează grefa şi determină necrozarea acesteia".

De multe ori grefa se necrozează fără să fi apărut un hematom subiacent; în asemenea situaţii cauza este insuficienta irigare a ţesuturilor radiodistrofice lăsate pe loc.

J. P. Roulet (1975) consideră că grefa simplă are două mari dezavantaje:

— chiar dacă grefa reuşeşte, se obţine o cicatrice constituită din tegument subţire, adesea dureros şi distrofic, care se ulcerează la cel mai mic traumatism;

— zona grefată nu mai permite o radioterapie postoperatorie, uneori necesară pentru sterilizarea focarului canceros subiacent rămas în evoluţie.

• *Utilizarea lambourilor pediculate cutanate prin alunecare, rotaţie sau migraţie.* Metoda este indicată ori de cîte ori există îndoieli asupra bunei vascularizaţii a plăgii rămasă după excizia unei radionecroze.

Faţă de grefele libere de piele, lambourile cutanate au avantajul că tegumentul lor primeşte vascularizaţia din zone neiradiate. Au însă şi dezavantaje: astfel, nu pot acoperi suprafeţe mari, există pericolul sfacelării lor parţiale sau totale; uneori se prelungeşte excesiv durata de spitalizare.

Prezentăm cîteva din statisticile lui R. Mouly şi H. Bureau (1970), în care sînt subliniate avantajele şi dezavantajele fiecăreia din metodele clasice expuse (tabelul VIII. I).

TABELUL VIII.I

Complicaţii locale apărute la 496 cazuri de radionecroze operate, prin metodele clasice

Natura complicaţiei	Statistica
Hematoame	15
Necroze (parţiale sau totale) ale grefelor şi lambourilor de piele	125
Infecţii	32
Osteite şi diverse	25

Rezultă că din 4 bolnavi operaţi, la un bolnav au apărut necroze (parţiale sau totale) ale grefelor şi lambourilor şi că din 5 bolnavi operaţi, la doi s-au ivit complicaţii postoperatorii mai mult sau mai puţin grave.

Deci, prin tratamentele clasice, aplicate chiar în servicii de specialitate, durata de spitalizare este foarte lungă (77% din cazuri cu durată de spitalizare de peste 30 de zile), ajungînd uneori şi la mai multe luni (tabelul VIII. II).

Amintim în încheiere două metode utilizate în tratamentul radionecrozelor de mari dimensiuni ale tegumentului toracic apărute după radioterapia cancerelor de sîn operate.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL VIII.11

Durata tratamentelor (99 de cazuri tratate de H. Bureau)

Durata tratamentului	Statistica
Mai puțin de o lună	22 (22%)
Între 1 și 3 luni	55 (55)%
Mai mult de 3 luni	22 (22%)

Ambele metode (metoda Wahlen, 1953 și metoda Sanvenero-Rosseli, 1956) utilizează ca material plastic sînul opus restant, care prin dedublare, permite mobilizarea largă a tegumentului (fig. VIII. 3 și VIII. 4).

Tehnicile descrise sînt foarte mutilante și au indicații limitate la radionecrozele nu prea îndepărtate de linia mediană a toracelui. Ele nu pot acoperi suprafețe mai mari putînd să acopere cu dificultate radionecrozele axilare. În plus, lambourile din sînul dedublat nu pot prinde dacă pe fundul plăgii, rămas după excizia zonei radionecrotice, persistă încă țesuturi radiodistrofice. Sînul opus (sănătos) este și el mutilat.

În comparație cu metodele clasice amintite anterior menționăm tehnica și avantajele metodei de tratare a radionecrozelor prin plastie cu epiploon pediculat, acoperit imediat cu grefe libere de piele, metodă pe care am preconizat-o în 1960.

Tratamentul radionecrozelor prin epiploonoplastie și acoperirea cu lambouri cutanate dermo-epidermice al epiploonului exteriorizat din abdomen (metoda Chiricuță — 1963) a fost aplicat în S.U.A., Franța, R.F.G., Anglia, Ungaria*.

Principiul metodei este de a transporta țesutul adipos epiploic mobilizat și exteriorizat din abdomen în zona în care s-a extirpat larg radionecroza. Epiploonul mobilizat, pentru a fi bine vascularizat, trebuie să-și păstreze intact pediculul vascular, respectiv una din arterele gastroepiploice (dreaptă sau stîngă). Alegerea arterei gastroepiploice care va fi păstrată nesecționată o va face chirurgul în funcție de nevoile sale.

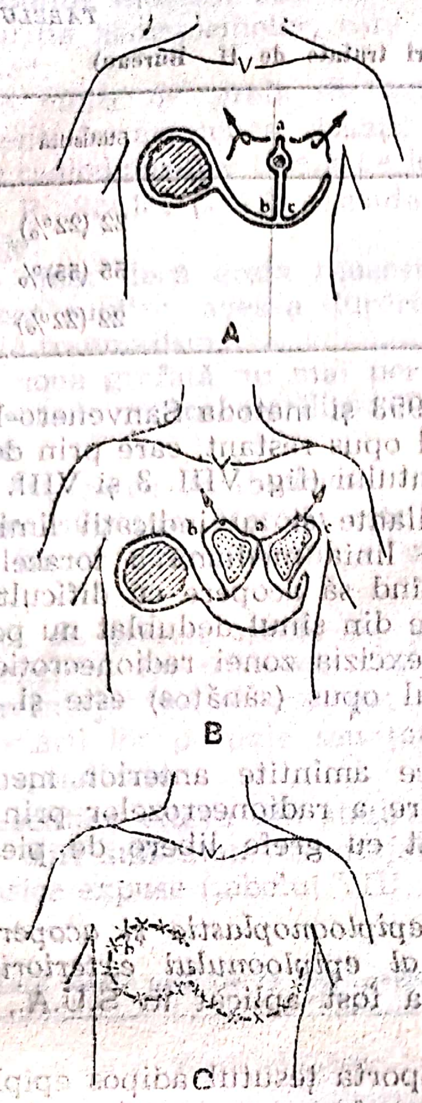
Excizarea largă în suprafață a radionecrozelor este totdeauna posibilă, dificilă este excizia în profunzime, pentru care există limite impuse fie de musculatura abdominală, fie de grilajul costal, fie de prezența unor vase mari, care trec sub zona atinsă de radionecroză.

Metoda Chiricuță are numeroase avantaje. Față de toate celelalte metode descrise anterior, are marele avantaj că epiploonul poate adera și la țesuturile radiodistrofice din profunzimea plăgii, țesuturi care de multe ori nu pot fi excizate în întregime (din cauza prezenței unor vase mari, a coastelor etc.).

---

* În aceste țări în care a fost aplicată metoda Chiricuță numele autorului este scris Kiricuță (pentru a se evita pronunțarea greșită)

inv. 11360 p



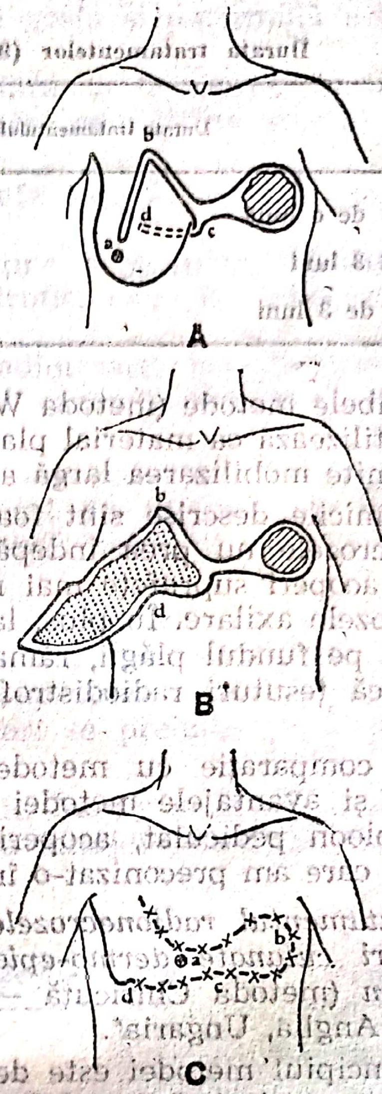


Fig. VIII.3 — Procedeul Wahlen;
A. Trasarea inciziei (radionecroză după amputarea sinului drept).
B. Secționarea sînului stîng sănătos.
C. Acoperirea zonei radionecrozate excizate cu un lambou creat din tegumentul sînului stîng (J.P. Roulet, 1975).

Fig. VIII.4 — Metoda Sanvenero-Rosseli:
A. Trasarea inciziei.
B. Lamboul cutanat confecționat după extirparea subtegumentară a sinului drept.
C. Acoperirea zonei radionecrozate excizată (hemitoracele stîng cu lamboul cutanat confecționat din sînul drept sănătos (J.P. Roulet, 1975).

Experiența proprie ne-a demonstrat că epiploonul nu numai că aderă, dar revascularizează și regenerează țesuturile radiodistrofice subiacente, imposibil de excizat.

Această regenerare se explică prin aportul de țesut mezenchimal activ, din care este format epiploonul, bogat în celule conjunctive, cu mare potențial regenerativ și foarte bogat în capilare sangvine și limfatice. Epiploonul este foarte rezistent la infecții.

Scanned with OKEN Scanner

Nici grefele libere de piele, nici lambourile cutanate și nici metodele propuse de Wahlen sau Sanvenero-Rosseli nu pot da rezultate bune, dacă țesuturile rămase în profunzimea plăgii după excizia radionecrozei sînt atinse de procesul radiodistrofic.

— Un alt avantaj al epiloonoplastiei este faptul că zona rămasă după excizia radionecrozei se acoperă cu un strat gros de epiploon; se creează în acest fel un pat conjunctiv lax și nu mai apar cicatricele dure, rău vascularizate și predispuse la ulcerații repetate, care se întîlnesc după utilizarea procedeelor clasice (aplicare de simple grefe de piele liberă).

— Epiploonul s-a dovedit apt pentru aplicarea imediată de autogrefe libere de piele recoltate cu electrodermatomul (în grosimi de la cinci zecimi de milimetru pînă la grosimea pielii totale).

La cazurile urmărite de noi proporția de prindere a acestor grefe de piele despicată aplicate direct pe epiploon a fost de 100%.

Bineînteles că succesul depinde de grija acordată pansamentelor și mai ales de absoluta necesitate de a se inciza grefa în dreptul hematomului subiacent. Neevacuarea la timp a hematoamelor (care apar dealtfel foarte rar în practică) duce la necroza lamboului de piele.

— Epiploonul permite acoperirea unor mari zone de radionecroze excizate, ceea ce nu se poate realiza prin nici o metodă clasică. Studii anatomice mai vechi arată că epiploonul are o suprafață între 300 și 1 500 cm² și o greutate care variază între 300 și 2 000 grame. În foarte rare cazuri există o atrofie a epiploonului.

— Dacă epiploonul este bine dezvoltat, dacă are o suprafață apreciabilă și dacă alungirea și mobilizarea lui se fac corect, păstrîndu-i-se intactă vascularizația (a se vedea capitolul: „Tehnici de alungire și mobilizare a marelui epiploon"), poate să acopere defecte situate la mari distanțe, ca: regiunea cervicală, toracică, axilară, abdominală, lombară, inghinală, mînă, antebraț, braț și coapse. La sfîrșitul acestui capitol, vor fi date exemple de radionecroze situate în asemenea regiuni anatomice atît de diferite și tratate prin epiploonoplastie.

— Epiploonul permite acoperirea unor defecte rezultate prin extiparea unei porțiuni din peretele toracic la care exereza include întreaga grosime a peretelui, inclusiv coastele și pleura. În aceste situații epiploonul se aplică direct pe inimă, plămîn, sau peste o proteză de acrilat care înlocuiește porțiunea de perete toracic extirpată. Niciuna din metodele clasice nu permite în condiții sigure această performanță.

— Zona de radionecroză excizată și acoperită cu epiploon grefat cu lambouri de piele, permite după vindecare continuarea radioterapiei pentru eventuala sterilizare a unui proces neoplazic situat profund în organism (cancer pulmonar, adenopii mediastinale etc.).

— Durerile caracteristice țesuturilor radionecrotice sau radiodistrofice dispar după excizia și după grefarea cu epiploon; acest fenomen nu este totdeauna înregistrat în cazurile tratate prin metodele clasice.

— Un mare avantaj al epiploonoplastiei este faptul că timpul de spitalizare se scurtează considerabil în comparație cu metodele clasice enunțate anterior.

În loc ca bolnavul să stea internat cu lunile în spital, plastia cu epiploon poate asigura vindecarea unei invalidități și suferințe de cîteva luni în maximum 15—20 de zile.

— Epiploonoplastia poate să rezolve anumite situații grave determinate de radionecroză, care prin metodele clasice erau considerate de nerezolvat (de exemplu, nevritele postradioterapice ale plexului brahial pot fi vindecate prin acoperirea plexului nervos cu epiploon pediculat, sau tratarea brațului gros postmastectomie tip Halsted prin implantarea epiploonului pediculat în axila și brațul îngroșat).

După ce am expus succint avantajele epiploonoplastiei vom prezenta, din numeroasele cazuri proprii, unele care subliniază în mod deosebit aceste avantaje, majoritatea datînd din perioada 1960—1986.

Mai înainte însă, considerăm interesant să reproducem opiniile unor chirurgi plasticieni asupra avantajelor metodei epiploonoplastiei, în comparație cu metodele clasice de tratament a radionecrozelor.

— Profesorul Cl. Dufourmentel (președintele Societății franceze de chirurgie plastică) și colaboratorii săi M. Texier, J. Préaux, J. Baruch și P. Banzet se exprimă într-o comunicare prezentată la Academia de chirurgie din Paris (1973, 4, 269): „Astfel, metoda propusă în 1963 de Chiricuță, utilizînd marele epiploon acoperit de grefe cutanate, constituie un progres considerabil atît prin simplitatea relativă, cît și prin calitatea rezultatelor". Comunicarea profesorului Dufourmental a fost viu comentată. Iată cîteva opinii formulate în legătură cu ea, exprimate în aceeași ședință a Academiei Franceze de Chirurgie:

— Prof. M. Texier (1973): „Avantajul epiploonoplastiei este că realizează o vascularizație care permite în mod optim revitalizarea țesuturilor radiolezate rămase pe loc".

— Prof. M. Verhaeghe (1973): „După publicațiile lui Chiricuță, calitatea aportului nutritiv al epiploonului este de asemenea natură, încît s-au obținut succese chiar dacă pe fundul plăgii a rămas o zonă de radionecroză osoasă...".

— A. Germain (1973): „Îmi permit să insist asupra simplității relative a acestei tehnici de autoplastie pediculată cu epiploon (propusă de Chiricuță), urmată imediat de autoplastie cutanată dermo-epidermică. Metoda permite o exereză largă a leziunilor postradioterapice, fără să fie necesară luarea în considerare a dimensiunilor pierderii de substanță, care va putea fi ușor acoperită cu epiploon etalat. Pe de altă parte, epiploonul constituie un excelent material pentru grefarea de lambouri cutanate, ceea ce duce la obținerea unui rezultat estetic cu totul satisfăcător într-un interval de timp relativ scurt".

— J. AUDOUIN (1973): „Am admirat mult rezultatele prezentate (în tratamentul radionecrozelor prin epiploonoplastie").

— Prof. A. Sicard (1973): „Documentele impresionante prezentate (asupra metodei Chiricuță)...".

Alți atuori comentează tehnica epiploonoplastiei în felul următor:

— Jean Pierre Roulet (1975): „Metoda Chiricuță constituie un real progres în tratarea radionecrozelor".

— Alain Haertig (1976): „Epiploonoplastia a răsturnat (bouleversé) tratamentul radiodermitelor întinse, permițînd exereze largi în caz de recidive neoplazice și oferind totodată un confort incomparabil bolnavilor deveniți infirmi prin natura leziunilor lor".

— Hélène Penet-Lambert (1973): „Ca urmare a publicațiilor românului Chiricuță, utilizarea epiplonului cunoaște de 10 ani o recrudescență (regain) de interes în diferite domenii, în special în chirurgia plastică, unde deschide mari perspective".

— J. Y. Petit (Institutul Gustave Roussy 1977): „Lamboul epiploic descris de Chiricuță permite tratarea unui număr de complicații ce survin în clinica cancerului de sîn: 1) radionecrozele toracice; 2) pierderile de tegument după mamectomia făcută după o iradiere maximală; 3) unele recidive loco-regionale

ce survin după toate tratamentele clasice. Experienţa Institutului Gustave-Roussy confirmă calităţile excepţionale ale metodei cu epiploon".

— Prof. H. Richelme, care a prezidat discuţiile la masa rotundă asupra „Utilizării marelui epiploon în chirurgie" la Congresul francez de chirurgie, Paris, 1974, afirma: „Triumful metodei Chiricuţă constă în tratamentul radio-necrozelor întinse ale peretelui toracic după iradierea sînului. Marele epiploon aplicat peste zona radionecrozată (excizată) are şi un rol de „curăţire biologică" (Dufourmentel) şi permite grefarea imediată cu piele „a epiploonului"*.

În trecut, epiploonul a fost utilizat numai intraabdominal pentru acoperirea leziunilor gastrointestinale şi a perforaţiilor. Unii l-au utilizat pentru revascularizarea organelor; O'Shaughnessy (1936) a încercat să revascularizeze în acest mod inima prin trecerea transdiafragmatică a epiploonului nescheletizat.

Noi utilizări importante ale epiploonului au devenit posibile prin mobilizarea extraabdominală şi alungirea epiploonului „în bloc" cu sistemul lui vascular, circulaţia fiind asigurată printr-un pedicul vascular gastroepiploic, care trebuie păstrat intact (Chiricuţă, 1963; Alday şi Goldsmith, 1972; Micheau şi colab., 1976). Alte metode recente de mobilizare au apărut de curînd, cea mai recentă fiind transplantarea completă a epiploonului cu anastomoză vasculară. Chiricuţă şi Galatâr (1970) au imaginat primii acest procedeu experimental, pe cîini. Mac Lean D. şi Buncke H. au aplicat cu succes procedeul pe om în 1972 (plastia pielei capului după un scalp accidental).

În ţara noastră au publicat lucrări asupra chirurgiei epiploonului: I. Juvara, V. Popescu, S. Iliescu, D. Munteanu, Cr. Dragomir, V. Andriu ş.a.

Între 5—7 mai 1988 a avut loc la Heidelberg: „3rd International symposium on the Biology and Surgery of the Greater Omentum".

1.

Condiţii pentru reuşita metodei epiploonoplastiei

O cunoaştere completă a anatomiei vasculare a epiploonului este necesară pentru a evita complicaţiile majore care rezultă dintr-o mobilizare vicioasă, adică necroza epiploonului (fig. VIII. 5).

---

* Alte aprecieri asupra metodei Chiricuţă de epiploonoplastie au fost publicate în volumul „Actualités chirurgicales". Ed. Masson, aprecieri din care menţionăm:

— Prof. Cl. Dufourmentel: „Je suis hereux de pouvoir rendre hommage ici au Professeur Chiricuţă pour la contribution importante qu'il a apporté aux méthodes de chirurgie reconstructive en décrivant les plasties utilisant le grand épiploon" (Actualités chirurgicale, Ed. Masson, 1975, pp. 474).

— Prof. A. Bouchet: „Les idées de Chiricuţă de Cluj dont la contribution à la chirurgie du grand épiploon est considérable, semblaint plus proches d'une utilisation pratique lorsqu'il proposa en 1963 de traiter les „gros bras" après intervention d'Halsted, par l'implantation de l'épiploon dans le creux axilaire" (Actualités chirurgicales. Ed. Masson, 1975, p. 467).

Amintim că arcada vasculară a marii curburi a stomacului este continuă cam în aproximativ 70% din cazuri; în alte cazuri este întreruptă, iar cele două artere gastro-epiploice nu comunică direct, ci prin rezervorul capilar din epiploon.

Această zonă critică se află între treimea mijlocie și treimea stîngă a arcadei vasculare. Artera gastroepiploică dreaptă este de un calibru mai mare (2—3 mm) decît cea stîngă (1,5—2 mm, vezi fig. VIII.5). Atenție la variantele originii arterei gastro-epiploice stîngi, care își are originea în artera splenică (fig. VIII. 6).

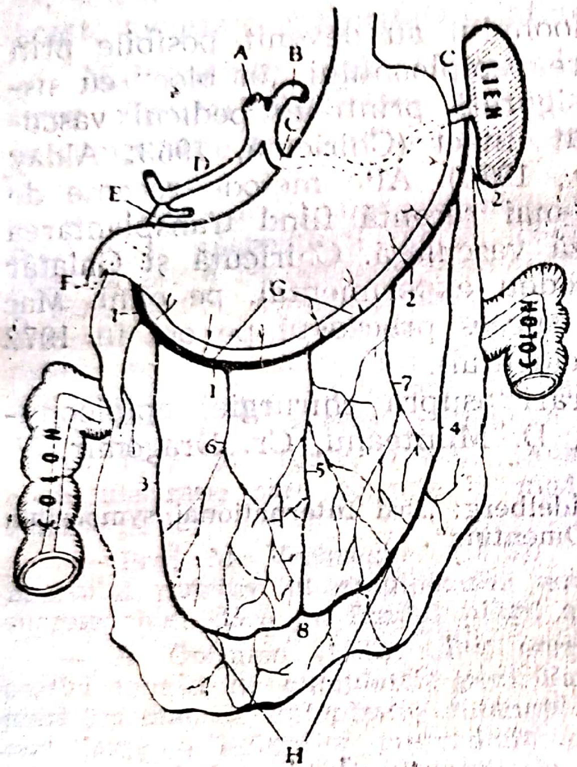


Fig. VIII.5 — Anatomia arterelor marelui epiploon ;
A = trunchiul celiac ; B = artera coronară gastrică ; C = artera splenică ; D = artera hepatică ; E = artera gastro-duodenală ; F = artera pancreatico-duodenală ; G = arcul vascular al marei curburi gastrice (arterele gastro-epiploice) ; H = arcada vasculară Barkow sau Haler.
1. artera gastro-epiploică dreaptă ; 2. artera gastro-epiploică stîngă ; 3. artera epiploică dreaptă ; 4. artera epiploică stîngă ; 5. artera epiploică mediană (mijlocie). 6—7. artere epiploice.

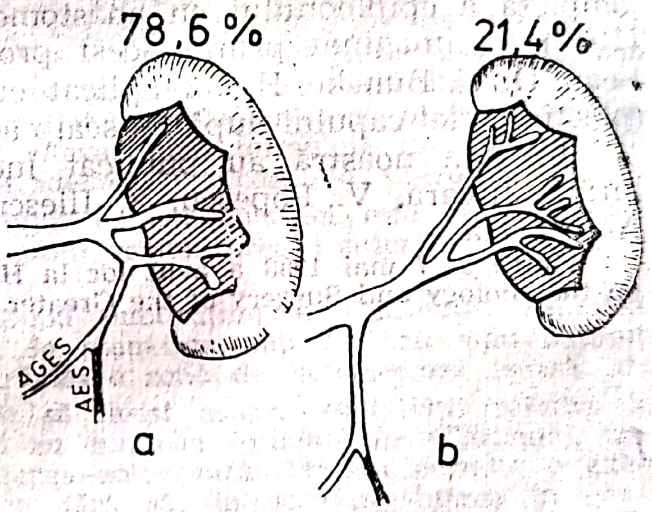


Fig. VIII.6 — Variantele anatomice ale originii arterei gastro-epiploice stîngi din artera splenică (Testut ; Paitre ; Iliescu S.) ;
a = în 78,6% artera gastro-epiploică stîngă își are originea din ramura inferioară terminală a trifurcării arterei splenice, aproape de hilul splinei (atenție la efectuarea splenectomiei) ; b = în 21,4% originea arterei gastro-epiploice stîngi este în artera splenică la distanță de hilul splinei.

Arcada vasculară formată din vasele gastro-epiploice este mai apropiată de stomac în partea dreaptă și mai îndepărtată în partea stîngă.

Arcada Barkow, formată din confluența arterelor gastro-epiploice dreaptă și stîngă, nu este constantă și are mai multe variații (fig.

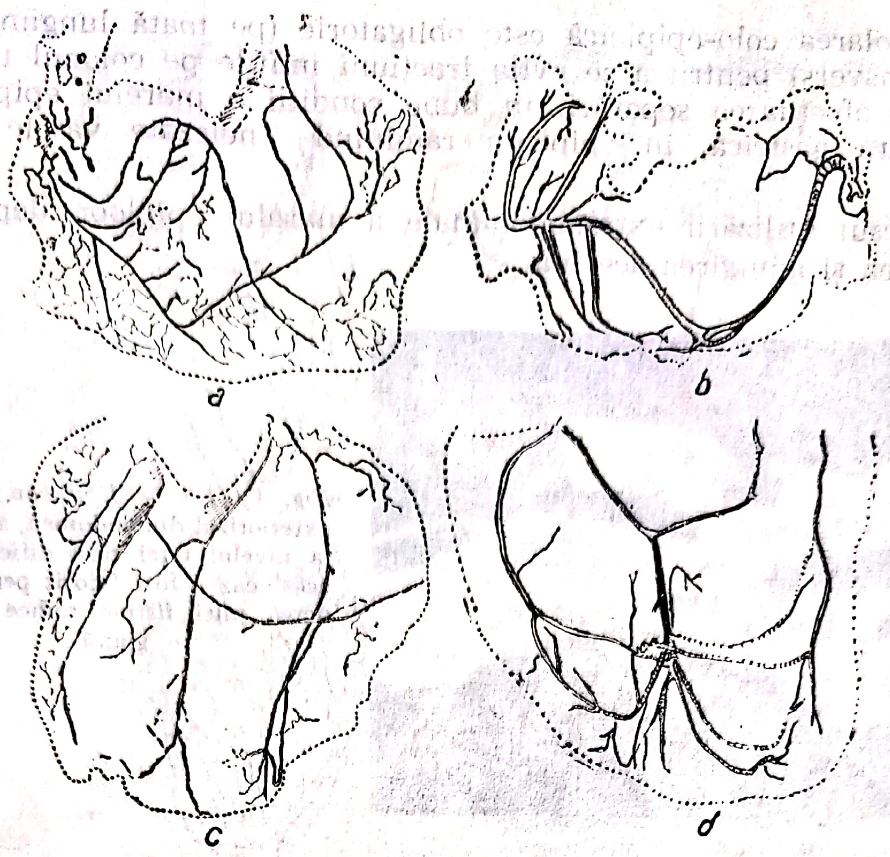


Fig. VIII.7 — Diferite tipuri ale arcadei Barkow sau *Haler*, care în tratatele clasice se consideră că este marginală. Aceste „anomalii" frecvente împiedică să fie folosită ca vas de nutriție a epiploonului, cînd se incizează epiploonul pentru mobilizare (a se vedea în text lămurirea). (Studii angiografice pe 50 de cadavre făcute de Chiricuță I. și Galatâr S. — 1970.)

VIII. 7). În unele cazuri nu s-a găsit pe marginea liberă a epiploonului (cum este descrisă în anatomia clasică), ci mult mai sus, sub forma unei rețele capilare fine, care nu este suficientă pentru asigurarea vascularizației epiploonului mobilizat sub forma de meșe (detalii în: I. Kiricuță — The use of omentum in plastic surgery — 1 vol. Pergamon Presse 1980). Toate arterele menționate sînt însoțite de cîte două vene. În plus, epiploonul este bogat în limfatice.

2.

Tehnicii operatorii de mobilizare și alungire a epiploonului

Mobilizarea epiploonului începe după o examinare foarte atentă a vaselor marelui epiploon, a integrității arcadei vasculare a gastro-epiploicelor de pe marea curbură gastrică și existenței arcadei Bar-

kow. Decolarea colo-epiploică este obligatorie (pe toată lungimea colonului transvers) pentru a se evita tracţiuni inutile pe colonul transvers şi pentru efectuarea separării în bune condiţii a marelui epiploon de pe curbura gastrică, în epiploon rămînînd nelezate vasele gastro-epiploice.

Succesul utilizării extraabdominale a marelui epiploon depinde de mobilizarea şi alungirea acestuia.

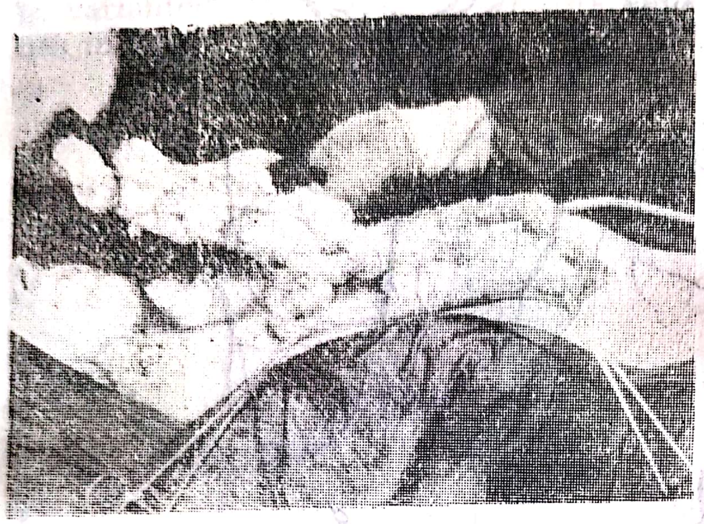


Fig. VIII.8 — Epiploon foarte lung, exteriorizat din abdomen, ajunge pînă la nivelul feţei fără dificultăţi. (În acest caz a fost folosit pentru închiderea unei fistule radice oro-faringiană).

După laparotomie, chirurgul poate găsi epiploonul în trei situaţii anatomice:

a. *Epiploon foarte lung.* Uneori este de la natură foarte lung, suplu, cu o încărcătură grăsoasă redusă, dar foarte bogată în ţesut endotelio-mezenchimal şi foarte bine vascularizat, încît după desprinderea lui din aderenţe poate fi cu uşurinţă exteriorizat extraabdominal fără o preparare chirurgicală specială, ajungînd cranial pînă la nivelul feţei, iar caudal pînă la 1/3 inferioară a coapsei (fig. VIII. 8). Această situaţie extrem de favorabilă este rar întîlnită în practică.

b) Epiploon atrofiat aparent. Rareori epiploonul este atrofiat şi de dimensiuni atît de mici, încît aparent pare inutilizabil.

Chiar şi în aceste situaţii rare, printr-o decolare şi preparare corectă chirurgicală a epiploonului ghemuit, am putut obţine alungirea lui pînă în pelvis, folosindu-l cu succes în diferite plastii vezicale.

c. *Epiploonul cu anatomie clasic descrisă în tratatele de anatomie şi perfect utilizabil* este situaţia cea mai frecvent întîlnită între cele două extreme anatomice descrise anterior.

Pentru a putea fi utilizat cu maximum de eficienţă, epiploonul trebuie mobilizat chirurgical printr-o tehnică operatorie de alungire precisă, păstrîndu-i-se o vascularizaţie foarte bună, condiţie indispensabilă pentru a fi viabil după transmutarea lui şi efectuarea plastiei defectului ce trebuie corectat.

S-au propus mai multe tehnici operatorii de mobilizare şi de alungire a epiploonului, care vor fi analizate în mod critic şi istoric.

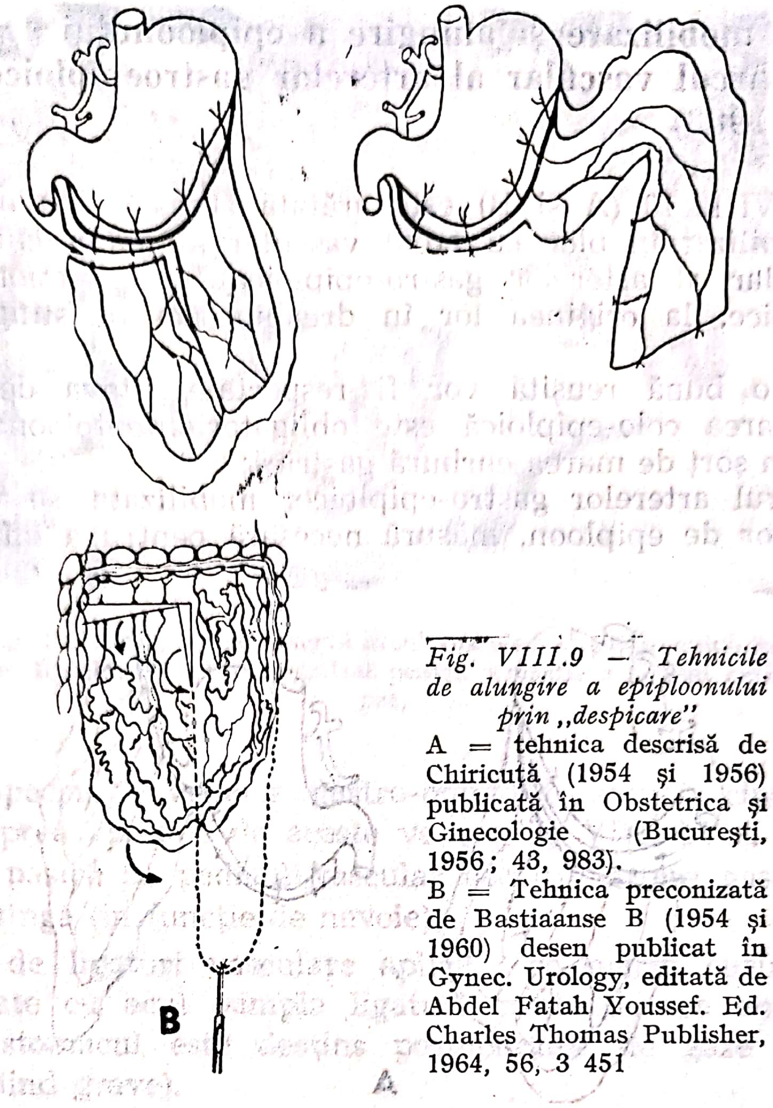


Fig. VIII.9 — Tehnicile de alungire a epiploonului prin „despicare"
A = tehnica descrisă de Chiricuţă (1954 şi 1956) publicată în Obstetrica şi Ginecologie (Bucureşti, 1956; 43, 983).
B = Tehnica preconizată de Bastiaanse B (1954 şi 1960) desen publicat în Gynec. Urology, editată de Abdel Fatah Youssef. Ed. Charles Thomas Publisher, 1964, 56, 3 451

2.1.
Tehnicile de alungire ale epiploonului prin „despicare"

Chiricuţă (1954, 1956) şi Bastiaanse B. (1954, 1960) au reuşit ca prin „despicarea" epiploonului de sus în jos (fig. VIII. 9 A şi B) păstrînd intactă arcada vasculară Barkow care îl mărgineşte, să transforme epiploonul într-o veritabilă „meşă vie".

Defectele acestor tehnici:

— adesea arcada Barkow este situată pe la jumătate epiploonului, fapt care limitează mult despicarea epiploonului şi alungirea acestuia (vezi fig. VIII. 7).

— dacă totuşi se forţează despicarea, uneori se poate asista la necrobioza extremităţii libere a epiploonului mobilizat;

— nu permite utilizarea întregii suprafeţe a epiploonului mobilizat în scopuri plastice.

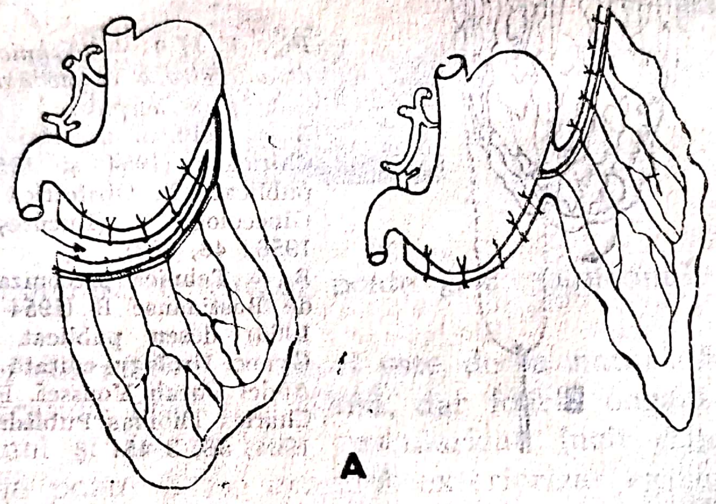
Această tehnică am folosit-o în mai multe cazuri cu succes, dar am avut şi insuccese. În prezent o mai utilizez rar.

2.2.
Tehnica de mobilizare şi alungire a epiploonului în bloc cu arcul vascular al arterelor gastroepiploice (Chiricuţă, 1963)

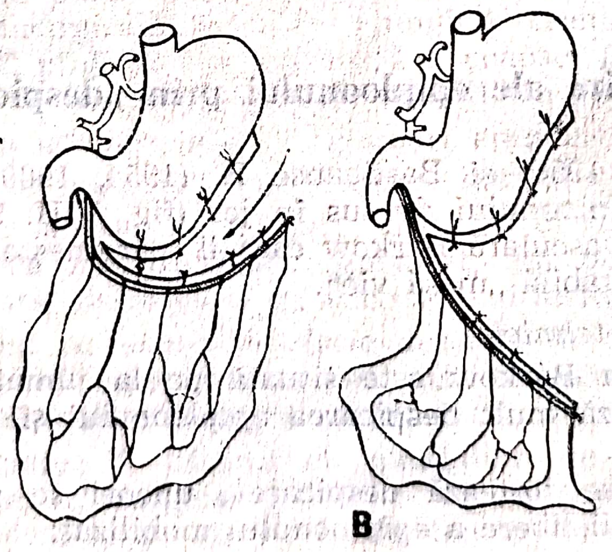
În fig. VIII. 10 (A şi B) este arătată această tehnică. Epiploonul poate fi mobilizat în bloc cu arcul vascular al marei curburi gastrice (arcul vascular al arterelor gastro-epiploice) prin secţionarea vaselor gastro-epiploice, la originea lor în dreapta sau în stînga (fig. VIII. 10 C).

Pentru o bună reuşită vor fi respectate cîteva detalii tehnice:

- Decolarea colo-epiploică este obligatorie, epiploonul spînzurînd în final ca un şorţ de marea curbură gastrică;
- În jurul arterelor gastro-epiploice, mobilizate se va păstra un strat protector de epiploon, măsură necesară pentru a împiedica trom-



A



B

Fig. VIII:10 A, B — Mobilizarea şi alungirea epiploonului în bloc cu arcul vascular al arterelor gastro-epiploice (tehnica Chiricuţă, 1963).

Fig. VIII.10 C — Se observă arcul vascular al gastro-epiploicelor. Epiploonul a fost mobilizat pentru o plastie a sînului extirpat.

bozarea în special a venelor gastro-epiploice atunci cînd ligaturile sînt aplicate prea aproape de aceste vene (Fig. VIII. 11 A și B).

• Se va păstra ca pedicul vascular nutritiv artera gastro-epiploică dreaptă sau stîngă (în funcție de nevoie);

• Firele de ligaturi vasculare aplicate pe marea curbură gastrică vor fi ancorate cu acul (simpla ligatură poate derapa de pe stomac, atunci cînd stomacul este destins postoperator de gaze sau lichide, hemoragiile fiind grave).

Este necesară multă atenție pentru ca ligaturile să nu intereseze totalitatea straturilor gastrice (pericol de necroză „în pastilă" a peretelui prins în ligatură).

• Cînd arterele gastro-epiploice sînt mult prea aproape de stomac și nu permit o decolare bună a epiploonului, atunci se poate recurge la artificiul tehnic semnalat în fig. VIII.11. C, de a recolta după o prealabilă „preparare hidraulică" a peretelui gastric epiploonul și vasele gastro-epiploice, în bloc cu o fîșie seroasă sau sero-musculoasă din marea curbură gastrică (fără a deschide cavitatea gastrică) menajîndu-se mucoasa gastrică.

Ca și orice lambou, trebuie să se evite tracțiunea exagerată a epiploonului mobilizat atunci cînd se deplasează extraabdominal spre zona care trebuie acoperită. După exteriorizarea și mobilizarea epiploonului din abdomen (fig. VIII.21) se acoperă defectul rezultat din tegumentul radionecrozat extirpat, epiploonul fiind suturat cu fire rare la marginile plăgii tegumentare. Suprafața epiploică exterioară se poate acoperi prin grefe libere pe piele, fie imediat, fie după un anumit interval de timp (fig. VIII.18.)

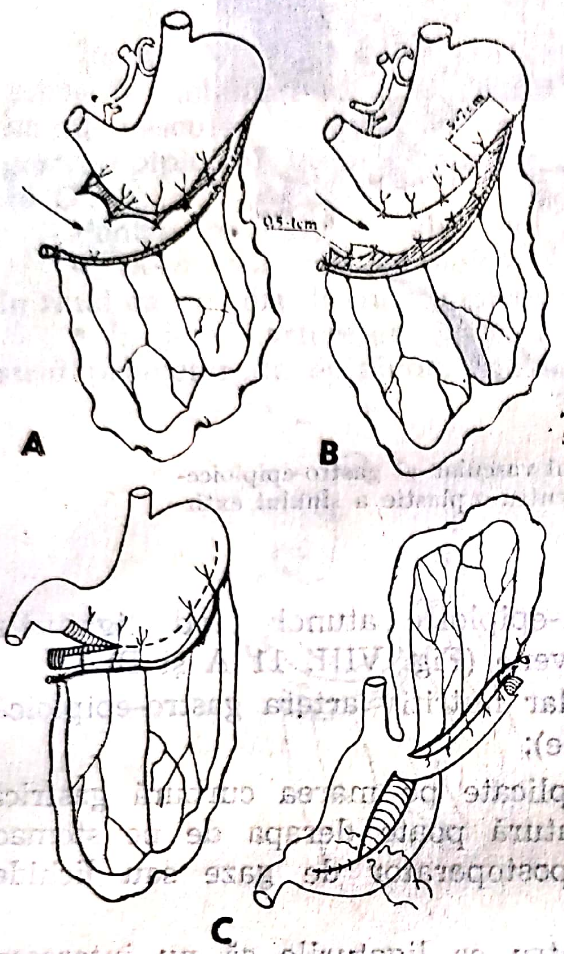


Fig. VIII.11 — Moduri de mobilizare corectă a marelui epiploon în *bloc cu arterele gastro-epiploice* (B şi C). A : mobilizare incorectă (ligaturi plasate aproape de vasele gastro-epiploice).

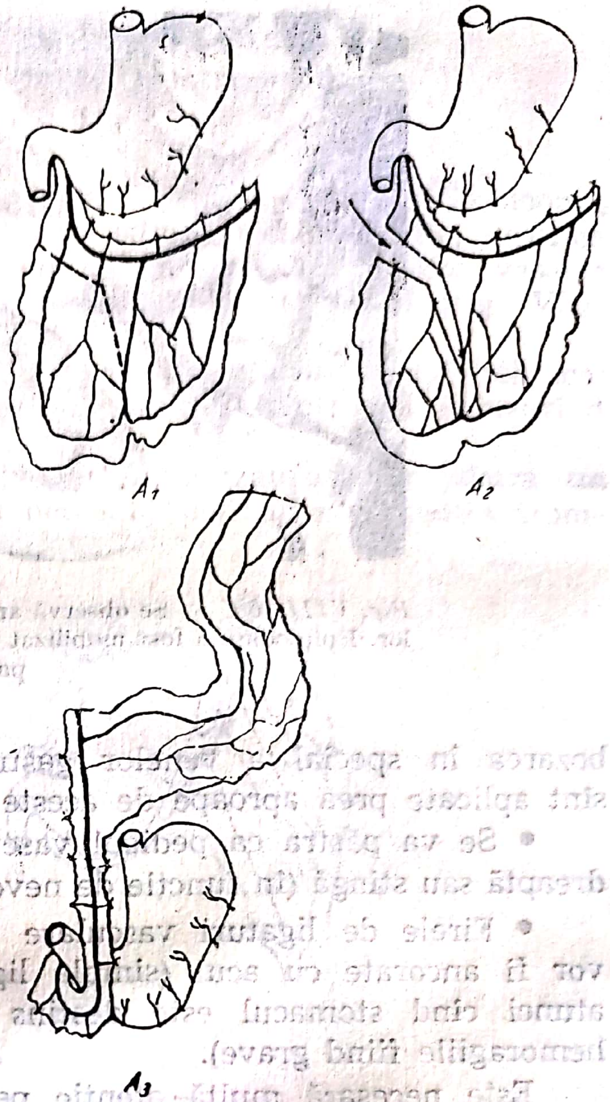


Fig. VIII.12 — Tehnica de alungire forţată a epiploonului (A_1, A_2, A_3) (tehnica Chiricuţă, 1964)

Această tehnică de mobilizare în bloc a epiploonului cu arcul vascular al arterelor gastro-epiploice ne-a dat cele mai bune rezultate (300 de cazuri operate); epiploonul obişnuit, întîlnit în practică va putea fi ridicat cranial pînă la faţă, iar distal pînă la 1/3 medie a coapsei sau mai jos. Poate fi de asemenea ridicat în axilă, implantat în braţ sau în coapsă (pentru combaterea limfedemului cronic al membrelor) sau va putea fi utilizat în plastiile peretelui toracic (radionecroze), sau defectele lombare (radionecroze), sau pentru tratarea defectelor posttraumatice ale antebraţului. Iconografia ce va urma ilustrează o parte din cazurile noastre, unde această metodă de mobilizare a epiploonului, ne-a dat mari satisfacţii, motiv pentru care am adoptat-o ca metodă de rutină.

Scanned with OKEN Scanner

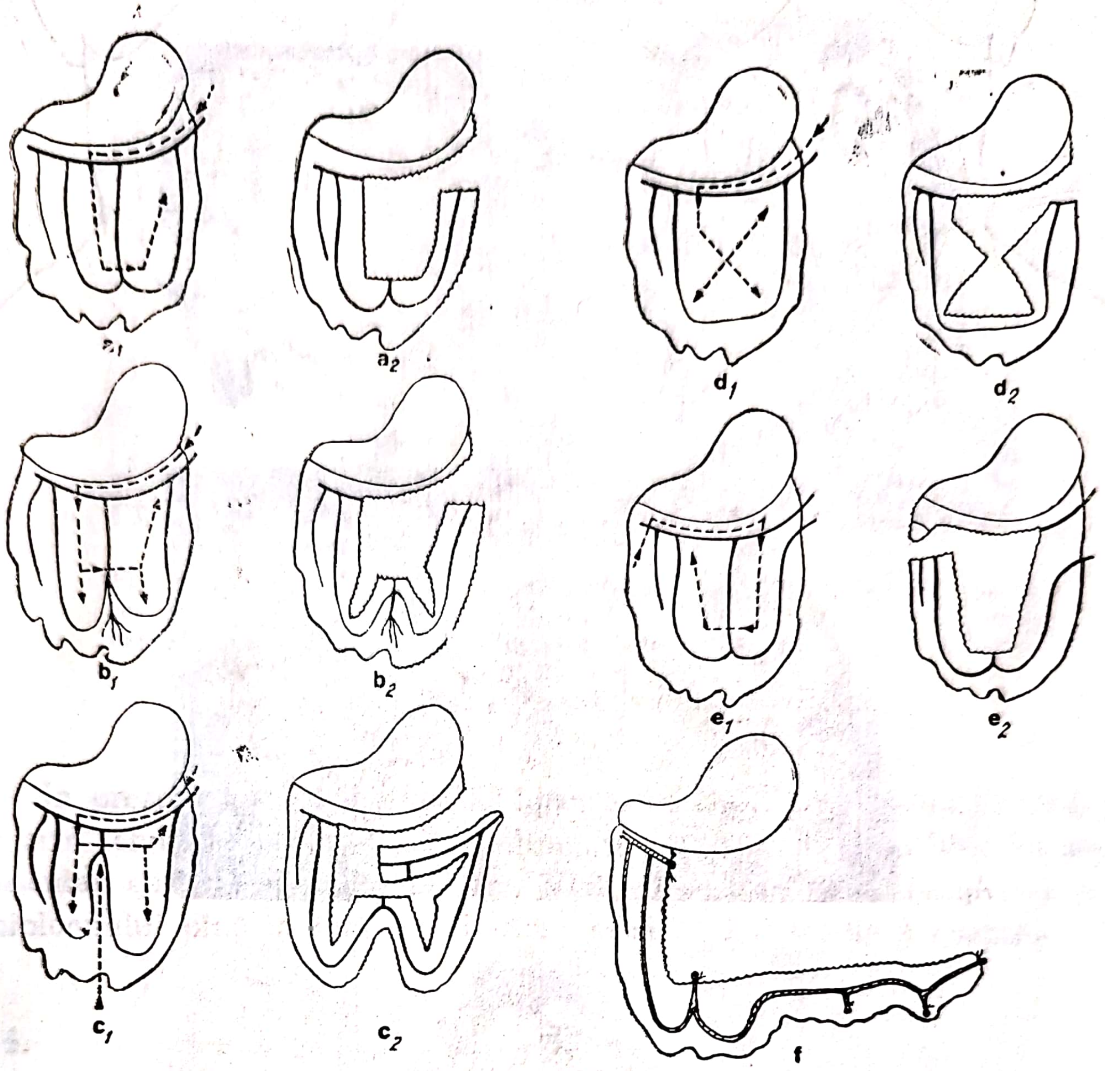


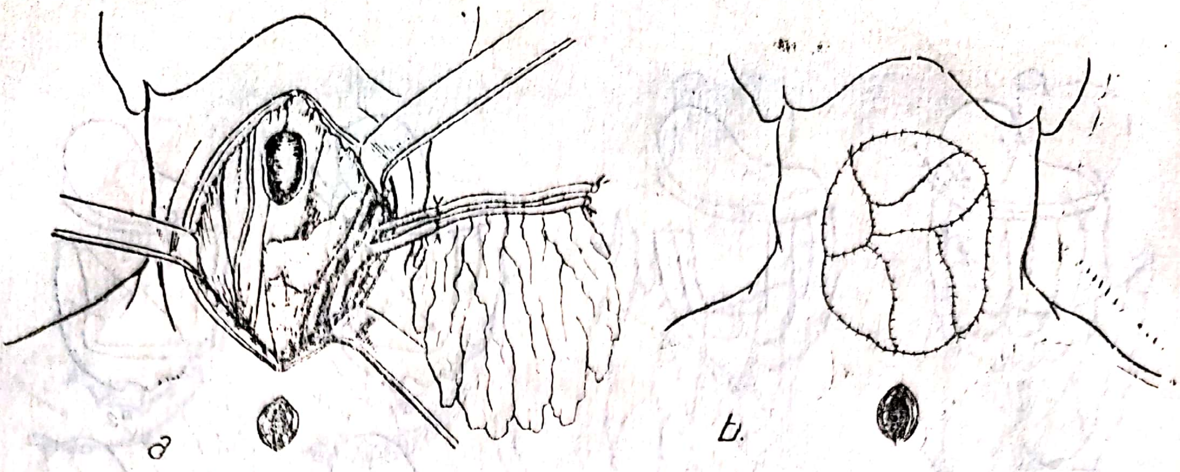
Fig. VIII.13 — Tehnica de alungire forțată a epiploonului (a, b, c, d, e și f) (tehnica Alday și Goldsmith, 1971).

2.3.
Tehnicile de alungire forțată a epiploonului

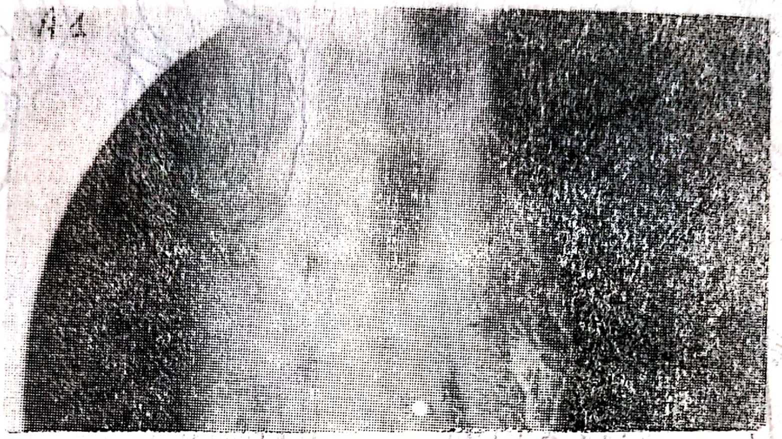
Au valori mai reduse. Aceste tehnici (Chiricuță, 1964; Alday și Goldsmith, 1972) în ciuda unei excepționale alungiri a epiploonului, nu garantează în toate cazurile viabilitatea epiploonului alungit.

Fig. VIII. 12 prezintă tehnica utilizată de Chiricuță (1964), iar fig. VIII. 13 tehnica recomandată de Alday și Goldsmith (1973) bazată pe utilizarea vaselor din interiorul epiploonului.

Personal am constatat, în rarele cazuri în care am utilizat alungirea forțată a epiploonului prin tehnica amintită că extremitatea epiploonului alungit forțat devine ischemică și se necrozează. Goldsmith susține că a avut succese.



a b.



A1

A2

Fig. VIII.14 — Transmutarea totală a marelui epiploon, prin *microanastomoză vasculară*. A_1 — arteriografia epiploonului transmutat în regiunea cervicală prin microanastomoze arteriale între o ramură a carotidei externe şi gastro-epiploica dreaptă. Experiment pe cîine. A_2 — se pot vedea microanastomoze vasculare. a, b = desene publicate de Chiricuţă I. şi Galatâr S. în Chirurgia (Bucureşti) 1970, 10, 881—892 după transplantarea cu succes a epiploonului la gîtul cîinelui. În figură este expusă posibila transplantare a epiploonului la gît în caz de tiroidectomie totală cu extirparea tegumentului pentru cancer tiroidian, cu invadarea masivă a tegumentului.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. VIII.15 — Caz vindecat prin transplantarea epiploonului la cap și constituirea de microanastomoze vasculare. Procesul canceros invada pielea capului calota craniană și duramater, care au fost extirpate și defectul acoperit cu epiploon.
Caz operat de Quang, Banzet, Dufourmentel, 1976).

În prezent nu mai recurg la forțarea elongării epiploonului, deoarece prin tehnica de mobilizare și alungire a epiploonului în bloc cu arcul vascular gastro-epiploic (vezi fig. VIII. 10), am putut obține ridicarea epiploonului pînă la față și coborirea pînă în 1/3 medie a coapsei.

2.4.

Tehnica de transmutare totală a marelui epiploon la distanță, circulația fiind asigurată prin microanastomoze vasculare între artera și vena gastroepiploică dreaptă (are calibrul de 2—3 mm) cu orice venă și arteră din corp

Această tehnică a fost imaginată și publicată pentru prima oară de Chiricuță I. și Galatâr S. în 1970, obținînd la cîine transmutarea cu succes a epiploonului la gît, microanastomozele vasculare rămînînd permeabile (vezi arteriografia postoperatorie) (fig. VIII. 14 A_1, A_2, a, b).

Mac Lean (1972), Banzet și alții (1973) au aplicat cu succes această tehnică la om pentru acoperirea calotei craniene cu epiploon după un scalp accidental sau pentru un cancer al pielii capului.

În fig. VIII. 15 este arătat un caz operat de Quang și alții (1976), unde un epiteliom al pielii capului este extirpat și prin transplantarea epiploonului acoperit cu grefe de piele s-a obținut vindecarea.

3.

Rezultatele epiploonoplastiei şi grefării cutanate a epiploonului în tratamentul radionecrozelor cutanate sau altor localizări

Prezentăm experiența personală, care însumează aproximativ 200 de cazuri radionecroze cutanate operate cu succes.

Deoarece tehnica mobilizării epiploonului a fost amplu discutată, prezentăm rezultatele terapeutice pe care le-am obținut în Institutul Oncologic București, (cu începere din 1954) și mai ales în Institutul Oncologic Cluj-Napoca, relatînd unele din cazurile care demonstrează superioritatea metodei noastre.

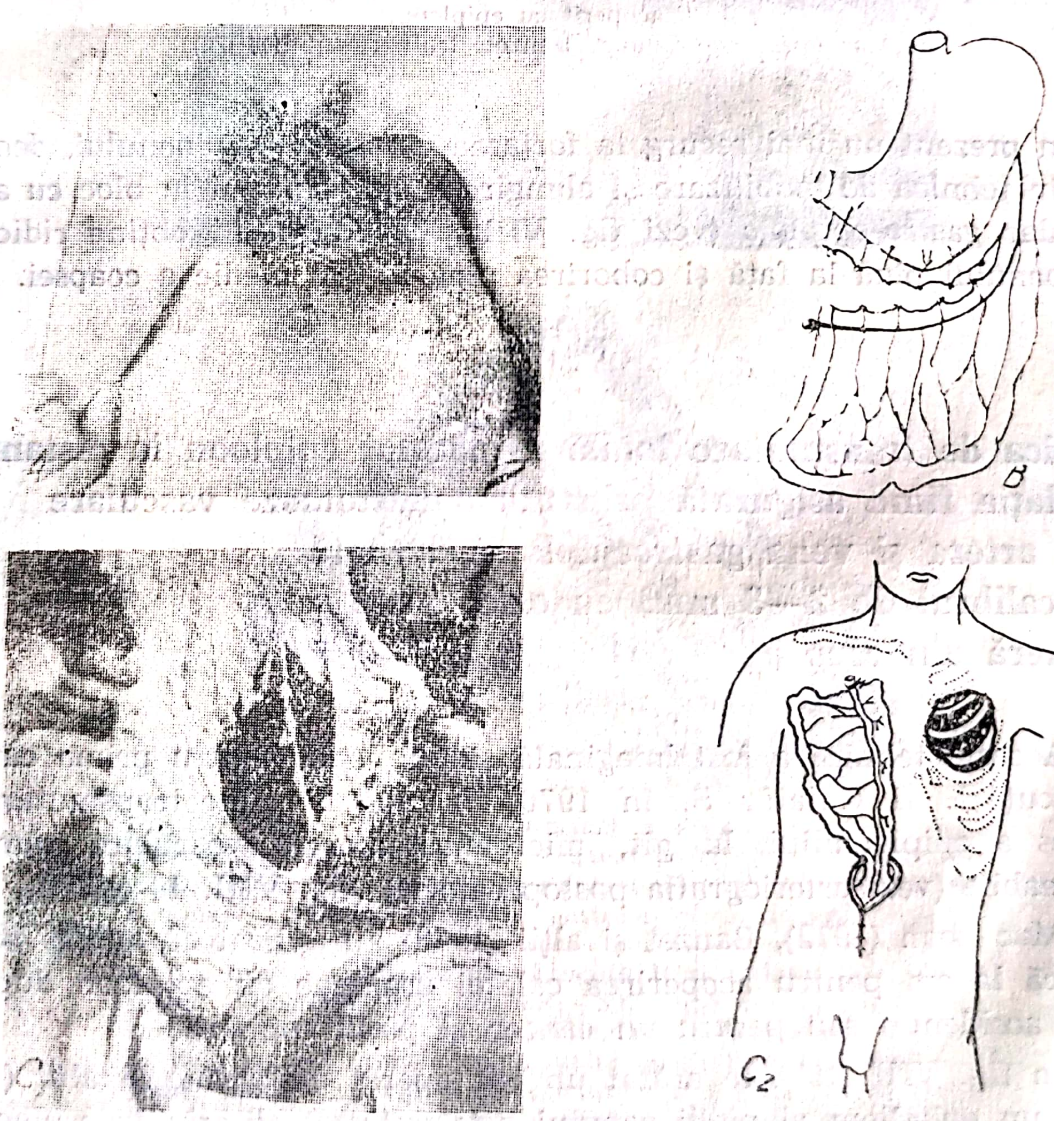
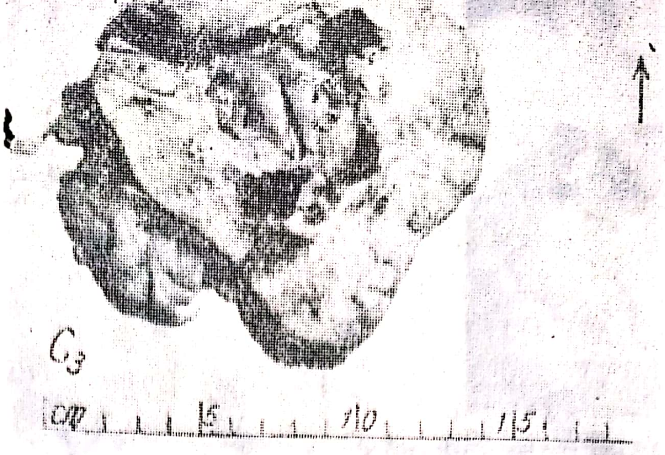
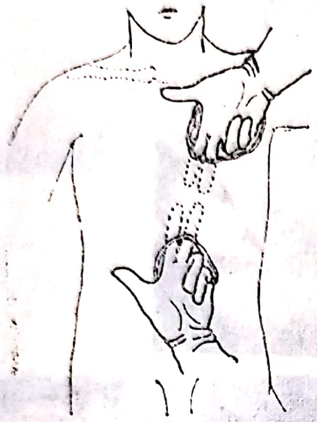


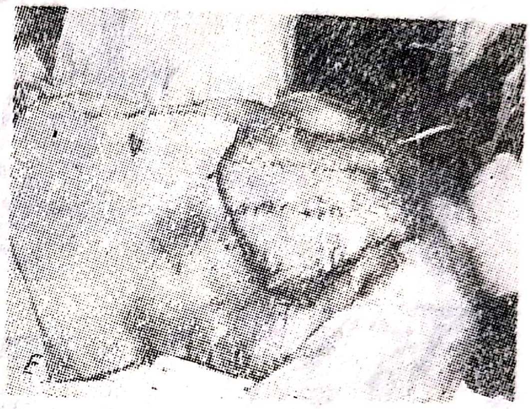
Fig. VIII. 16.

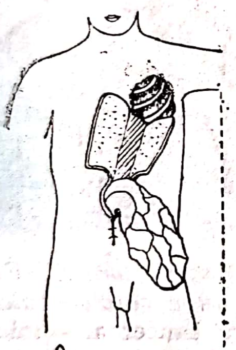


C_3



D_1





D_2

D_3

Fig. VIII.16 — Radionecroză toracică cancerizată vindecată prin epiploonoplastie.
Bolnavă în vîrstă de 45 de ani, cu radionecroză extinsă a peretelui toracic, după radioterapia unui cancer operat (operația Halsted). Recidivă masivă în zona necrozată (A). Epiploonul este mobilizat, păstrînd artera gastro-epiploică stîngă ca pediculul nutritiv, leziunea fiind pe partea stîngă (B).

C_1 — se verifică dacă epiploonul mobilizat ajunge pînă la zona necrozată. Pediculul vascular nutritiv nu trebuie să fie sub tensiune (C_2).
Extirparea largă a zonei radionecrozate (C_3), ca şi cum ar fi o tumoare malignă.
D_1 — Se practică un tunel subcutanat larg între incizia de laparotomie şi plaga toracică rămasă după excizia largă a radionecrozei. Epiploonul se trage prin tunelul subcutanat, pentru a se acoperi defectul parietal toracic.
Dacă tunelul subcutanat strangulează epiploonul tras în sus, se va inciza tegumentul toraco-abdominal (D_2). Pentru a se evita strangularea epiploonului la ieşirea din abdomen se secţionează transversal în cruce aponevrozele peretelui abdominal (D_3)
E — Grefarea imediată a epiploonului exteriorizat cu lambouri libere de piele recoltate cu electrodermatomul de pe faţa externă a coapsei. Se vede tubul de drenare la extremitatea inferioară a tunelului subcutanat.
F — Vindecare după 3 săptămîni de la epiploonoplastie.

Scanned with OKEN Scanner

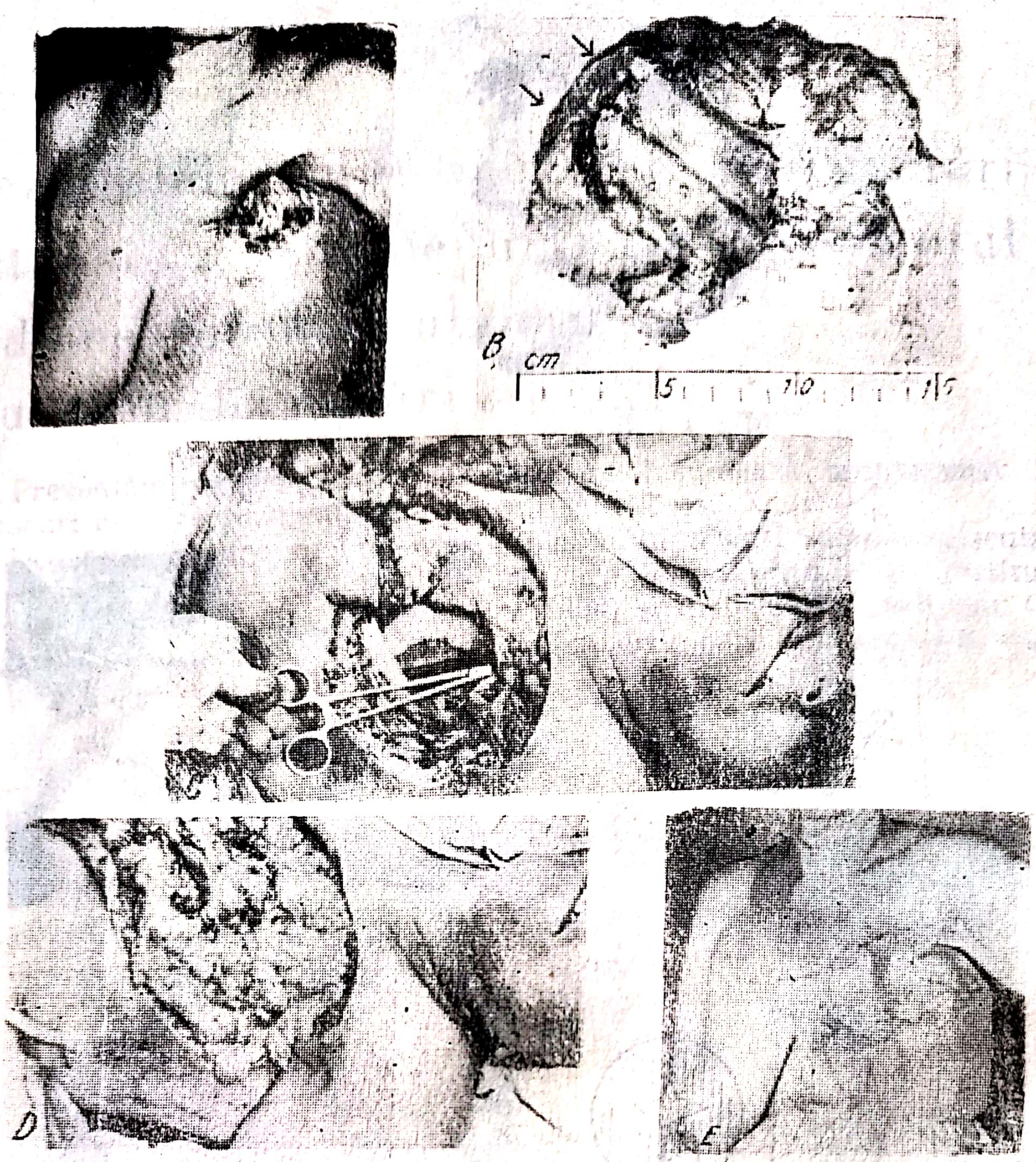


Fig. VIII.17 — Recidivă canceroasă infiltrativă și radionecroză în peretele toracic. Extirpare în bloc cu peretele toracic invadat, inclusiv coastele. Vindecare după epiploonoplastie.

A — **Bolnavă în vîrstă de 52 de ani, cu operație Halsted pentru cancer al sinului sting. Radioterapie postoperatorie pentru recidivă, care infiltrează grosimea peretelui toracic. Procesul neoplazic se întinde pe toată suprafața radionecrozată, după iradierea pielii.**

B — **Se impunea extirparea largă a zonei neoplazice și a țesuturilor radionecrozate. Coastele interesate și pleura parietală au fost extirpate. Aspectul endotoracic al piesei operatorii. Săgețile indică fragmentele de coaste extirpate.**

C — **Inima apare în plagă; la baza plăgii se observă plămînul colabat. Pensa introdusă în cavitatea toracică atinge coasta vizibilă în cîmpul operator. Exereza a fost radicală; epiploonul exteriorizat din abdomen este bine dezvoltat (se vede pe figură, planul profund al figurii). Anestezie generală prin intubare.**

D — **Epiploonul alungit și mobilizat, cu arcul vascular gastro-epiploic al marii curburi gastrice (pediculul vascular nutritiv sting) au fost deplasate în sus și suturate cu fire de ață la tegumentul plăgii deasupra defectului parietal toracic. Nu am avut la îndemînă proteze de acril pentru înlocuirea cu o plasă a peretelui costal extirpat. Epiploonul a acoperit perfect defectul parietal, venind în contact direct cu inima și plămînul reexpansionat.**

E — **Epiploonul a fost imediat grefat cu lambouri libere de piele. Evoluția postoperatorie excelentă. A 21-a zi bolnava este externată. Se putea vedea inima pulsind sub epiploon. După 6 luni, epiploonul s-a fibrozat și bătăile inimii nu se mai vedeau. Bolnava a fost sfătuită să poarte platoșă metalică în dreptul inimii, cusută de sutien. La data operației nu intrase în uz chimioterapia adjuvantă și bolnava a făcut după 18 luni metastaze. În prezent s-ar putea obține o vindecare sau o prelungire de lungă durată a vieții, bolnava fiind tratată cu o chimioterapie energică (8—12 serii cu F.E.C. — fluorouracil—epidoxorubicin—ciclofosfamidă) sub control strict.**

Scanned with OKEN Scanner

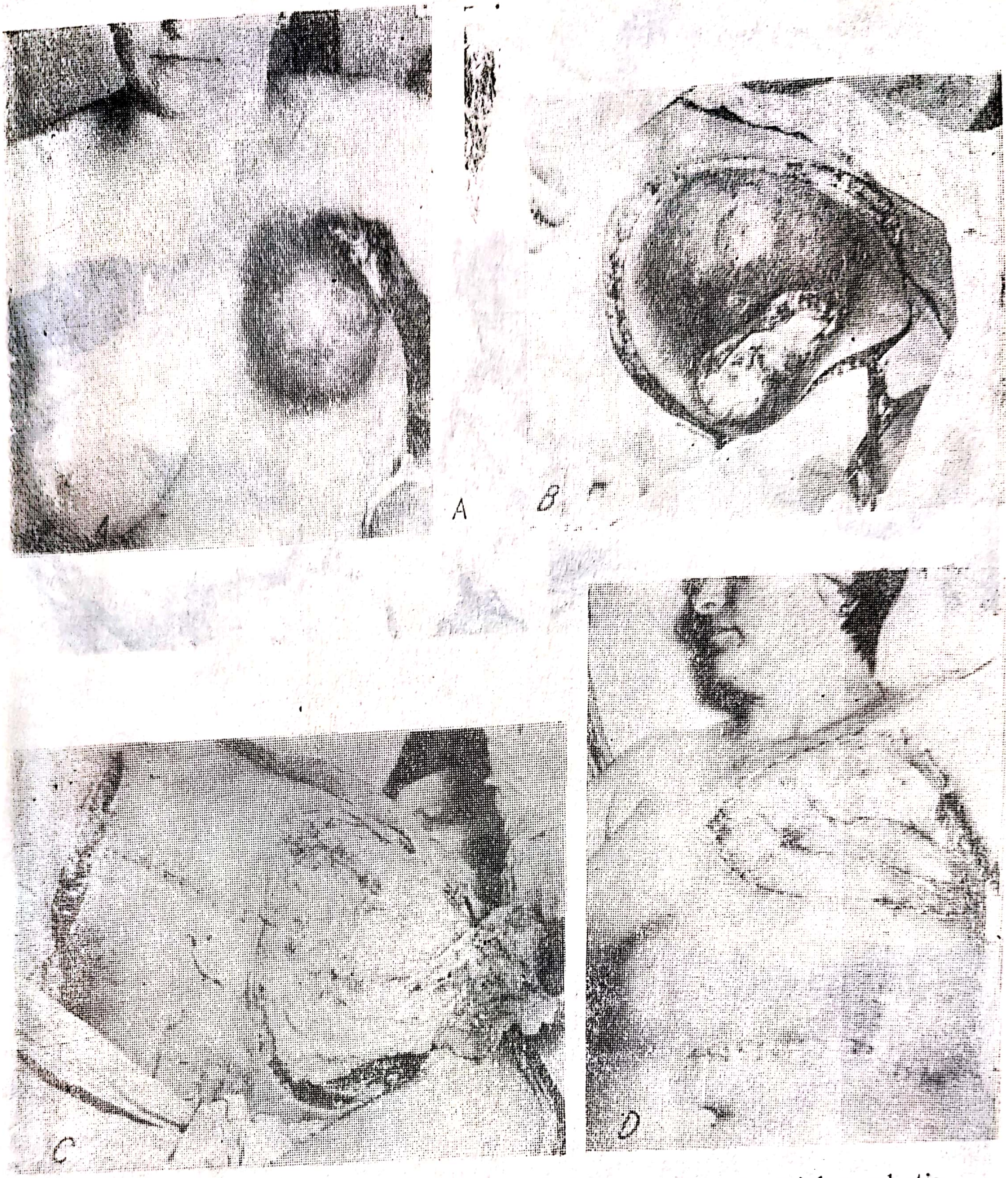


Fig. VIII.18 — Bolnavă cu necroză după radioterapie, tratată prin epiploonoplastie
A — Bolnava L.M., în vîrstă de 35 de ani. Diagnostic: neoplasm al sînului stîng, iradiere puternică (bolnava a refuzat operația). Radionecroză dureroasă cu atrofia sînului; evoluția procesului canceros ulcerat în axilă. Adenopatia axilară formează un singur bloc cu tumoarea ulcerată. Secreția urit mirositoare a exclus-o din viața socială.
B — Sînul tumoral și pielea necrozată au fost extirpate foarte larg cu bisturiul electric, precum și tegumentul axilei. Limfadenectomie axilară
C — Epiploonul mobilizat în bloc cu arcul vascular al curburii gastrice mari este transpus pretoracic pentru a acoperi defectul. Sînt aplicate grefe libere de piele peste epiploon.
D — Aspectul grefelor după 10 zile. Se observă incizia de laparotomie (transversală subcostală) și incizia pielii pentru tunelul subcutanat. Toate grefele de piele au prins. Bolnava suferise 2 ani și jumătate, ca să se vindece în 10 zile. Postoperator va trebui să facă chimioterapie — cel puțin 6—12 serii — cu F.E.C. (fluorouracil, epidoxorubicină, ciclofosfamidă). Numai prin tratament complex se va putea spera într-o supraviețuire de durată, sub control strict de specialitate.

Scanned with OKEN Scanner

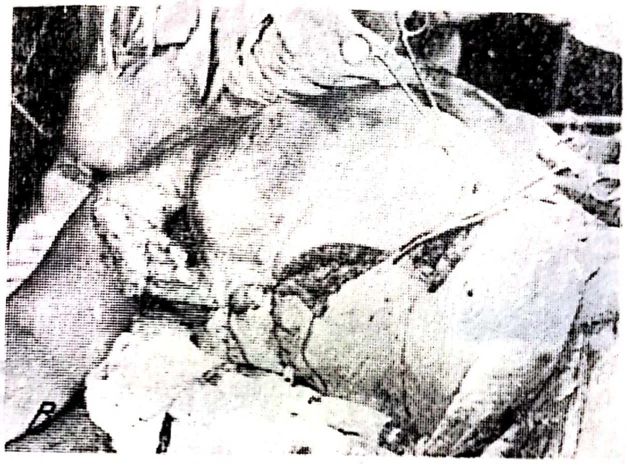


Fig. VIII.19 — Radionecroză axilară dureroasă, cu edem al brațului, vindecată prin epiploonoplastie.
A. Radionecroză axilară dureroasă și edem cronic al brațului.
B. După extirparea largă a țesuturilor radionecrozate, axila este plombată cu epiploon, acoperind artera și vena axilară. Epiploonul a fost alungit și mobilizat în bloc cu arcul gastro-epiploic al marii curburi gastrice, permițînd suirea lui în axilă și implantarea în braț.
C. Au fost imediat aplicate grefe libere de piele peste epiploon. Durerile au dispărut; edemul brațului s-a redus în mare parte.

Scanned with OKEN Scanner

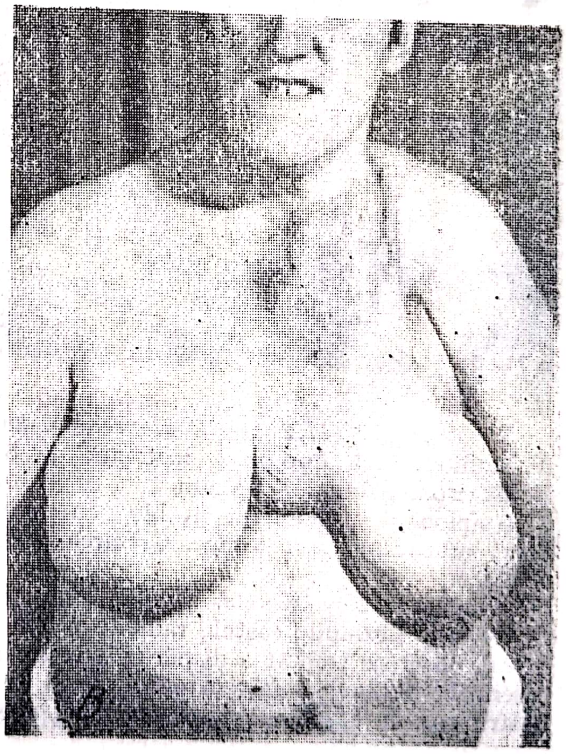


Fig. VIII.20 — Radionecroză supraclaviculară tratată prin epiploonoplastie

A. Radionecroza zonei supraclaviculare care se extinde spre tegumentul presternal, apărută după iradierea puternică, pentru adenopatie supraclaviculară, cu suspiciune de malignitate. B. Țesuturile radiodistrofice apropiate de vasele supraclaviculare mari nu au putut fi extirpate, nici grefa liberă dermoepidermică nu ar fi prins pe aceste țesuturi radionecrozate. Epiploonul a ajuns ușor în regiunea supraclaviculară, fiind tras printr-un tunel subcutanat, după incizarea pielii și suturarea ei deasupra epiploonului. Grefele libere de piele dermoepidermice au fost imediat aplicate peste epiploon. Datorită vascularizației excelente, epiploonul a vindecat ulterior țesutul radiodistrofic rezidual. Vindecarea după 15 zile a unei radionecroze dureroase, pentru care bolnava a suferit mai mulți ani.

Fig. VIII.21 — Radionecroza toracelui vindecată prin epiploonoplastie
A. Radionecroză dureroasă instalată de 8 ani. Abuz de analgezice şi narcotice.
B. Extirparea largă a leziunii
C. Epiploonul exteriorizat în bloc cu arcul vascular gastro-epiploic este transpus printr-un tunel subcutanat spre torace. Grefarea imediată a epiploonului cu lambouri libere dermoepidermice.
D. Vindecare *per primam*. Grefele cutanate s-au prins 100%. Aspectul zonei operate după 20 de zile. Leziunile costale radiodistrofice reziduale au fost probabil revascularizate de epiploon, deoarece treptat a dispărut durerea la apăsare şi nici nu s-au semnalat alte semne de suferinţă. Bolnava a fost urmărită timp de 3 ani şi apoi s-a mutat în alt oraş (este primul nostru caz de epiploonoplastie toracică operat în 1960).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. VIII.22 — Radionecroza regiunii inghino-abdominale cu *fistulă urinară vezico-cutanată vindecată prin epiploonoplastie.* A. Bolnavă în vîrstă de 60 de ani: radionecroză inghino-abdominală după radioterapie puternică a cancerului de col uterin. Vezica urinară a fost fistulizată în craterul radionecrozat, urina fiind eliminată prin plaga ulcerată abdominală. După o scurtă aseptizare (cîteva zile de pansament cu sulfamide) țesuturile radiodistrofice au fost excizate. B. Restul cavității a fost plombat cu epiploon pediculat, tras printr-un tunel subcutanat spre fistulă. Grefe cu lambouri libere de piele. Fistula vezicală a fost închisă simplu prin epiploonoplastie (pansament pe coapsa donatoare de piele).

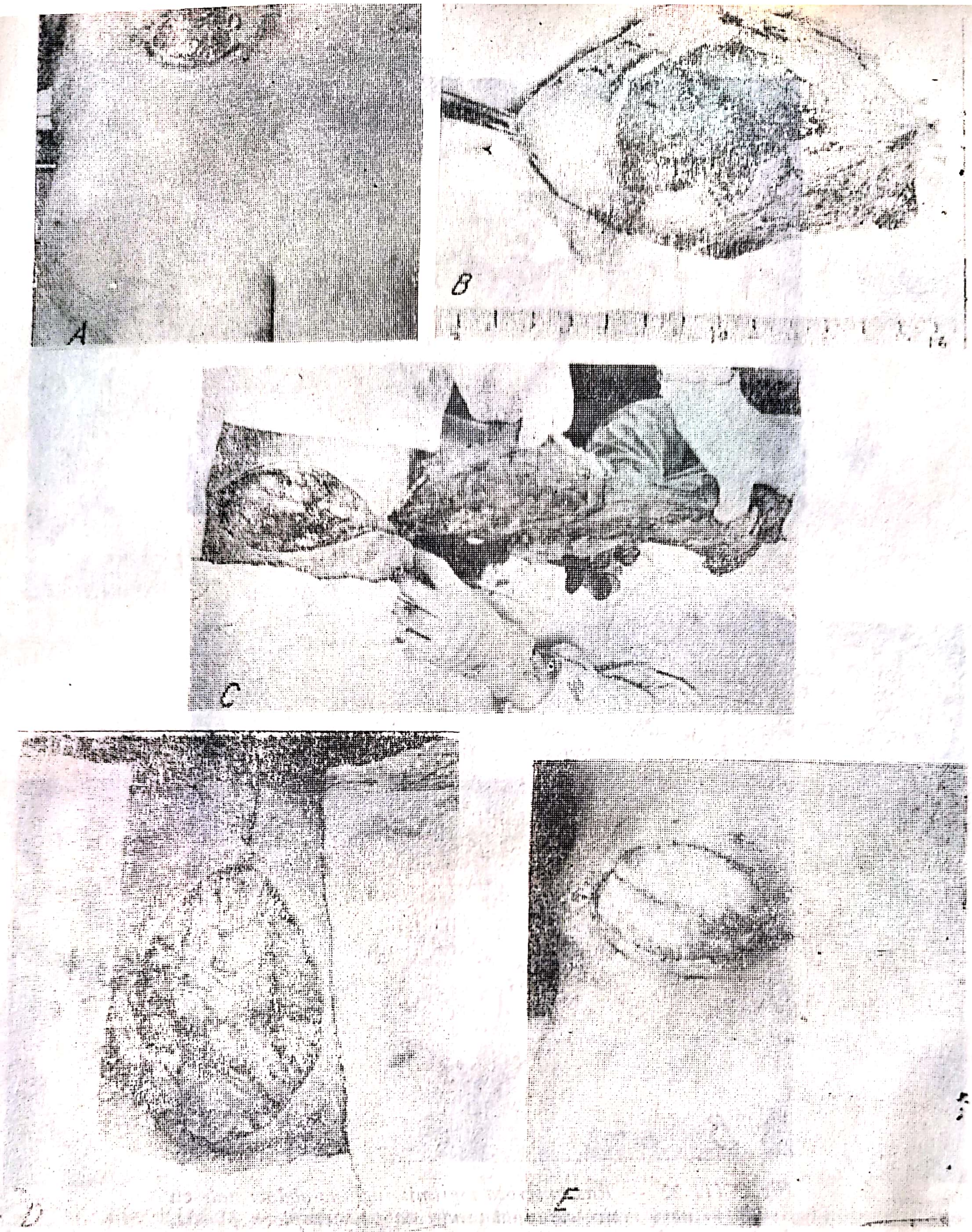


Fig. VIII.23 — Radionecroza regiunii lombare tratată prin epiploonoplastie
A. Radionecroză lombară foarte dureroasă tratată prin epiploonoplastie. Aspect preoperator;
B. Extirparea largă a zonei radionecrozate cu bisturiul electric;
C. Laparotomie mediană pentru exteriorizarea epiploonului. Epiploonul pediculat cu păstrarea vaselor gastro-epiploice stîngi. Epiploonul alungit este exteriorizat. Se observă tunelul creat prin incizia pielii între incizia de laparotomie și plaga radionecrozată extirpată.
D. Epiploonul plombează plaga lombară. Pielea este suturată peste tunelul subcutanat.
E. Grefele libere de piele tăiată din partea externă a coapsei cu electrodermatomul sînt aplicate peste epiploon și suturate la piele. Refacerea după 14 zile, după o radionecroză care a durat cîțiva ani.

Scanned with OKEN Scanner

Fig. VIII.24 — Radionecroză lombosacrală cu fistulă spinală prin care se prelinge lichidul cerebrospinal, vindecată prin epiploonoplastie

Bolnavă în vîrstă de 31 ani, cu un fibrosarcom al aponevrozelor și fasciilor paravertebrale. Cobaltoterapia masivă a dus la paraplegie și la o radionecroză gigantă a regiunii, care afectează arcul posterior al vertebrei LV și sacrul. S-a dezvoltat o fistulă, prin care lichidul cerebrospinal se prelinge continuu. După extirparea totală a țesuturilor radionecrozate ale arcului posterior L, și masei posterioare a sacrului, defectul a fost acoperit cu epiploon pregătit prin laparotomie mediană și exteriorizat prin lombotomie. Epiploonul a fost acoperit imediat cu grefe de piele. Refacere spectaculară și închiderea fistulei spațiului subarahnoidian cerebrospinal. Paraplegia a persistat.

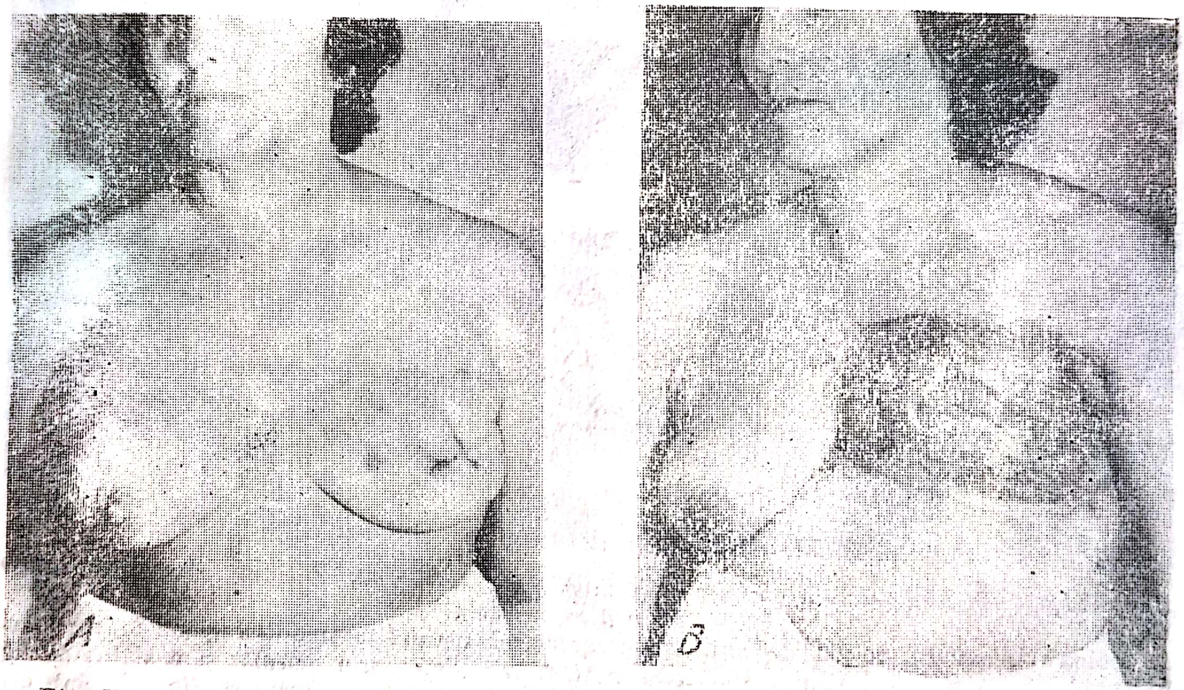


Fig. VIII.25 — Epiploonoplastia unui defect mare de piele după extirpare extinsă a sînului stîng pentru un cancer mamar cu metastaze multiple cutanate.

A. Bolnava cu cancer schiros al sînului, cu ganglioni axilari și multiplii noduli de permeație cutanată pe sîn.

B. Evoluția bolii era lentă. S-a recomandat o operație radicală Halsted, cu extirparea foarte largă a tegumentului și a metastazelor cutanate. Defectul a fost acoperit cu epiploon tras printr-un tunel subcutanat și grefat imediat cu lambouri de piele liberă. Refacerea în 10 zile. Radioterapie postoperatorie. În prezent aș fi indicat o polichimioterapie intensă pre- și postoperatorie (Formula FEC, 8—12 luni postoperator). Această tehnică de extirpare radicală și largă a sînului și tegumentului cancerizat a intrat în literatură sub denumirea de operație hiperradicală în bloc cu tegumentul toracic și plastic cu epiploon (operația lui Chiricuță I.) (citată de Lalardie ș.a.).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. VIII.26 — Radionecroză faringo-esofagiană după laringectomie totală pentru un cancer de laringe suprairadiat

A. Bolnav în vîrstă de 62 de ani. După instalarea fistulei faringo-esofagiene foarte mari, bolnavul nu se putea alimenta spontan (pierdea alimente prin fistulă) şi a slăbit 30 kg. A fost necesară alimentarea printr-un tub endonazo-esofagian (se vede pe figură). Sub orificiul fistulei faringo-esofagiene se observă orificiul de traheostomie definitivă. Zece operaţii plastice cu lambouri cutanate din vecinătatea fistulei au eşuat. După 10 ani ajunge în clinica noastră, unde procedăm la închiderea fistulei prin ridicarea epiploonului pînă în regiunea cervicală.

B. Bolnavul anesteziat prin intubaţie traheală. Se observă epiploonul (E) tras în sus pînă în regiunea fistulei

C. Epiploonul acoperă fistula faringo-esagiană. Peste epiploon s-au aplicat imediat grefe libere de piele despicată.

D. Bolnav ce a suferit 10 ani, la care au eşuat 10 operaţii plastice făcute anterior, vindecat în 12 zile. La părăsirea spitalului se putea alimenta foarte bine peroral. Ulterior acest bolnav, înfometat din cauza fistulei s-a îngrăşat cu 50 kg, a ajuns obez şi a decedat prin infarct miocardic.

Fig. VIII.27 — Radionecroză faringo-esotraheală după cancer laringian suprairadiat
A. Bolnavul refuză laringectomia, dar din fistula faringo-esofagiană alimentele intrau și în trahee, pacientul făcînd repetate pneumopatii și neputîndu-se alimenta corect.
B. Epiploonul mobilizat ajunge pînă la vertex. Capul bolnavului este acoperit cu cîmpul operator.
C. Se extirpă tegumentul suprairadiat în jurul fistulei și se acoperă fistula cu epiploonul tras în sus. (Din cauza unei stenoze parțiale de laringe nu se poate face intubația și se recurge la introducerea sondei traheale prin obraz, subcutan și printr-o traheostomie).
D. Vindecarea fistulei după 15 zile.

Scanned with OKEN Scanner

În concluzie, se poate vorbi astăzi despre un nou capitol al *chirurgiei* plastice, prin utilizările marelui epiploon în tratamentul radionecrozelor, fistulelor vezico-vaginale și recto-vezico-vaginale, edemului membrelor, fistulelor faringo-esofagiene și alte plastii, cu rezultate surprinzător de bune. În geneza acestui nou capitol al chirurgiei plastice, un rol important l-a avut munca depusă în Institutul Oncologic Cluj-Napoca.

Bibliografie

ALDAY S., GOLDSMITH S. — Surgical technique for omental lenghtening based on arterial anatomy. Surg. Gynaec Obstet., 1972, 135, 103—105.

BANZET P., GANDJBAKHCH J. DUFOURMENTEL CL. — Transplant libre du grand épiploon avec anastomoses vasculaires en chirurgie reconstructive. Chirurgie. Mem. Acad. Chir., 1973, 99, 597.

CHIRICUȚĂ I., GALATÂR S. — Chirurgia marelui epiploon și importanța cunoașterii vascularizației sale. Chirurgia (Buc.), 1970, 10, 881—892.

CHIRICUȚA I.; GOLDSTEIN A. M. — Epiploonoplastia vezicală, metodă de tratament a fistulelor vezico-vaginale. Obstetrica și Ginecologia, București, 1956; 2; 162—172.

HOLLENDER L. F., BUR F. — Chirurgie des grossen Netzes. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1985, 1 vol., 150 pag.

ILIESCU S. — Chirurgia marelui epiploon. Teză de doctorat. I.M.F. București, 1972.

JUVARA I., RAȚIU O. — The pediculated omental flap for oeso-jejunal anastomoses ensurence. Presse médicale (Paris), 1956, 43, 983.

KIRICUȚĂ I. — Use of the omentum in plastic surgery. Ed. Pergamon Press și Editura Medicală, București, New York, București, 1980, 1 vol., 300 pag. (În acest volum este cuprinsă o bogată bibliografie internațională referitoare la acest subiect).

KIRICUȚĂ I. — The use of omentum in plastic surgery. Recent Advances in Plastic Surgery. Ed. Churchill Livingstone. New York, 1981, 2, 201—224.

LIEBERMANN-MEFERT, HARVEY WHITE (în colab. cu E. Vaubel) — The Greater Omentum. Springer-Verlag. New York, 1983, 1, 250 p.

MAC LEAN D., BUNCKE H. — Autotransplant of omentum to a large scalp defect with microsurgical revascularization. Plast. Reconstr. Surgery, 1972, 49, 268.

MOULY R., BUREAU H. — Les radiodermites chirurgicales. Congresul francez de chirurgie plastică și reparatoare, Paris, 23 oct. 1970.

KIRICUȚĂ I. — L'emploi du grand épiploon dans la chirurgie du sein cancéreux. Presse Méd. (Paris), 1963, 71; 15—17.

POPESCU V. — Aspecte ale chirurgiei reparatoare pe țesuturile iradiate. Teză de doctorat în medicină Institul de Medicină Timișoara, 1969.

SANDO W., JURKIEWICZ M. J. — An approach to repair of radiation necroses of chest wall and mammary gland, World J. of Surgery, 1986, 10, 206—219.

LE QUANG CL., BANZET P., RIVIEREZ DEFOURMENTEL CL. — Réparation après exérèse des cancers étendus du cuir chevelu avec envahissement ostéo-dural. Intérêt du transplant libre d'épiploon. Ann. Chir. Plast. (Paris), 1976, 2, 127—135.

REDACTOR DE CARTE: DR. N. EVIAN
TEHNOREDACTOR: ŞTEFĂNACHE MIHAI
BUN DE TIPAR: 26.VII.1988.
FORMATUL: 16/70×100.
HÎRTIE: SCRIS I A 70×100/56.
COLI TIPAR: 52,50
TIPARUL EXECUTAT SUB COMANDA NR. 108
LA ÎNTREPRINDEREA POLIGRAFICĂ CLUJ
MUNICIPIUL CLUJ-NAPOCA
B-DUL LENIN NR. 146.
REPUBLICA SOCIALISTĂ ROMÂNIA

Scanned with OKEN Scanner